



HAL
open science

Réponse au traitement par dilatation endoscopique selon le sous type d'achalasia

Yaesh Badat

► **To cite this version:**

Yaesh Badat. Réponse au traitement par dilatation endoscopique selon le sous type d'achalasia. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01085985

HAL Id: dumas-01085985

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01085985>

Submitted on 21 Nov 2014

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.

UNIVERSITE VICTOR SEGALEN BORDEAUX 2
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2014

Thèse n° 3073

THESE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN MEDECINE
SPECIALITE HEPATO-GASTROENTEROLOGIE

Présentée et soutenue publiquement
Le 14 octobre 2014

Par BADAT Yaeesh, né le 12 Octobre 1985 à St Denis (Réunion)

**Réponse au traitement par dilatation
endoscopique selon le sous type
d'achalasia.**

Directeur de thèse : Dr Edouard Chabrun, PH

Membres du jury :

Pr Denis Collet, PU-PH, Président

Pr David Laharie, PU-PH

Dr Clément Subtil, PH

Pr Frank Zerbib, PU-PH

Rapporteur : Dr Sabine Roman, MCU-PH

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Denis Collet,

En acceptant de présider ce jury, vous m'honorez grandement monsieur le Professeur. Votre expertise dans le domaine de la chirurgie œsophagienne est capitale pour juger ce travail. Veuillez croire, monsieur le Professeur, en l'assurance de mes sentiments respectueux et profondément reconnaissant.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Frank Zerbib,

Je vous remercie de m'avoir confié ce travail et de m'avoir fait confiance depuis mon premier passage dans votre service. Vous êtes un modèle pour moi tant sur le plan professionnel que personnel. Merci de votre patience, votre disponibilité et pour m'avoir soutenu durant ces derniers mois. Être chef de clinique dans votre service sera pour moi un honneur. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

A mon rapporteur de thèse,

Madame le Docteur Sabine Roman,

Je vous remercie d'avoir accepté avec autant d'enthousiasme d'être rapporteur de cette thèse. Votre avis sur ce travail m'a été d'une grande aide. Votre présence pour juger de ce travail ne fait que l'enrichir. Veuillez trouver ici la marque de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur David Laharie,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. J'ai beaucoup appris à vos cotés et je garde un très bon souvenir du passage dans votre service. Votre rigueur et vos qualités pédagogiques sont indéniables, et m'ont permis de progresser. Merci pour vos conseils avisés et de m'avoir fait confiance pour le travail que nous avons fait ensemble. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma reconnaissance et de mon admiration.

Monsieur le Docteur Edouard Chabrun,

Tu me fais l'honneur de juger ce travail. Merci pour ton écoute, ta bienveillance et ta bonne humeur. Tes qualités humaines et professionnelles sont pour moi source d'inspiration, et je suis très heureux de t'avoir dans mon jury. Pouvoir travailler avec toi sera pour moi un immense honneur. Trouve ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

Monsieur le Docteur Clément Subtil,

Tu me fais l'honneur de juger ce travail. J'ai vraiment apprécié travailler en ta compagnie et cela ma permis de beaucoup progresser notamment en endoscopie. Ta gentillesse et ton sens de l'humour te caractérisent. Trouve ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

Remerciements :

Aux personnes qui ont permis la réalisation de ce travail :

A l'équipe médicale et paramédicale de la « Maison de santé protestante Bagatelle », et notamment aux Dr Patrice Talbi, Dr Christophe Barberis, et Dr Richard Beyssac de m'avoir permis d'accéder aux dossiers de leurs patients et d'avoir accepté de participer à cette étude.

A l'équipe d'endoscopie et d'exploration fonctionnelle de Saint André. Je suis très heureux de revenir travailler à vos cotés.

A l'équipe de recherche clinique du CHU de La Réunion, et surtout à Cyril Ferdynus pour l'aide que vous m'avez apporté dans l'analyse statistique de ce travail.

Au Professeur Jean-Frédéric Blanc,

Je vous remercie de m'avoir accompagné pendant mes années à Bordeaux. Vos qualités pédagogiques m'ont vraiment permis de progresser et votre aptitude à organiser nos soirées nous a permis de créer des liens forts entre internes et médecins de la spécialité. Je suis très heureux de pouvoir travailler avec vos cotés pour les deux prochaines années.

Au Professeur Victor de Lédighen,

Je vous remercie de m'avoir enseigné le sens de la rigueur scientifique. Je garde un très bon souvenir du passage dans votre service. Veuillez trouver ici l'assurance de mon plus profond respect.

A l'équipe de Gastro-entérologie « Médecine A » de St Pierre,

Au Dr J.P Becquart, merci pour vos enseignements dans le domaine de la médecine mais aussi pour vos « minutes quotidiennes » de culture générale !

Aux Dr Danisi, Kwiatek, Delrez et Estermann : merci de m'avoir fait découvrir la gastro-entérologie et pour la confiance que vous m'avez apportée.

A mes co-internes de l'époque : Marine, Andréa, Xavier

A l'équipe de cancérologie et radiothérapie de St Pierre,

Au Dr Lam, merci pour vos enseignements. Votre connaissance de la cancérologie et même de la gastro-entérologie m'a toujours impressionné.

Aux Dr Magnin, Marchall, Zunic, Perez, Aliamus, et Van den Broucke : merci pour vos enseignements et pour les moments passés à vos cotés.

A l'équipe de l'unité 13,

Au Dr Pierre-Henri Bernard, merci pour votre bonne humeur, votre sens de l'humour et vos enseignements en hépatologie.

A l'équipe paramédicale, je ne garde que de bons souvenirs de l'année passée dans le service et suis très heureux d'y revenir.

A l'équipe du B3,

Au Dr Chermak, tu m'as toujours soutenu, conseillé, nourri et même grandement aidé pour mon retour à La Réunion. Merci pour tout Faiza !

A Sophie, ce semestre passé avec toi est inoubliable et a surtout permis de créer une réelle amitié entre nous.

A Eric, merci pour la connaissance que tu m'as apporté en oncologie. Et aussi pour les bons moments passés à rigoler de tes blagues !

A Julien, ta rigueur et ton sens de la pédagogie m'ont permis de progresser, je t'en remercie.

A l'équipe soignante, merci pour les bons moments passés à vos cotés.

A l'équipe du C3,

A Julie, le semestre passé au C3 était formidable avec toi et je te remercie de m'avoir accompagné.

A l'équipe soignante, votre professionnalisme et l'organisation de ce service m'ont vraiment marqué.

A mes amis Bordelais,

A Mireille et Caroline, je suis très heureux d'avoir croisé votre route, vous avez été des « chefs de picnic » formidables !

A Julie et Chacha, notre rencontre dès le début a créé des liens uniques entre nous et vous êtes comme mes deux petites sœurs Bordelaises !

A Clémence, merci de m'avoir soutenu, aidé et bon courage pour les deux prochaines années ou tu devras me supporter (ou l'inverse...!).

A Marie, un an passé avec toi et nous sommes toujours amis !

A Florian, une des plus belles rencontres ! Un ami « extra » ! Un exemple pour moi ! C'est un honneur pour moi d'avoir pu te côtoyer pendant ces années et j'espère que notre amitié restera intacte.

A Clément, Marina et tous les internes et chefs de notre spécialité.

A mes proches,

A mes parents et grands parents qui m'ont toujours soutenu et aidé durant toutes ces années, merci pour tout.

A Neesmah, je sais que je peux compter sur toi petite sœur.

A toute ma famille et plus particulièrement Idriss.

Mes amis : La bande des 7, Anh-phuc, Mous, Shakeel, Sarah...

Liste des abréviations :

- EBO : Endobrachy-oesophage
- EVA : Echelle visuelle analogique
- HSV1 : Herpes simplex virus 1
- HPV : Papilloma virus
- ICD : intégrale de contraction distale
- IPP : Inhibiteur de pompe a protons
- JOG : jonction œsogastrique
- LD : latence distale
- NO : Monoxyde d'azote
- PD : Dilatation pneumatique
- PDC : point de décélération de contraction
- PIB : Pression intra-bolus
- POEM : Per oral endoscopique myotomie
- PRI : Pression de relaxation intégrée
- RGO : Reflux gastro-oesophagien
- SA : CHU Saint André
- SSO : Sphincter supérieur de l'oesophage
- SIO : Sphincter inférieur de l'oesophage
- TOGD : Transit œsogastroduodéal
- TPO : Topographie des pressions œsophagiennes
- VFC : Vitesse du front de contraction
- VIP : Polypeptide intestinal vasoactif

I.	Efficacité des dilatations endoscopiques selon le type d'achalasia	9
II.	ACHALASIE _____	10
1.	Épidémiologie _____	10
2.	Physiopathologie _____	11
A.	Péristaltisme œsophagien _____	11
B.	Relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) _____	14
C.	Physiopathologie de l'achalasia _____	15
a.	Médiation immunitaire _____	15
b.	Génétique _____	17
3.	Clinique _____	19
4.	Examens complémentaires _____	21
A.	Endoscopie haute _____	21
B.	Transit oeso-gastro duodéal (TOGD) _____	22
C.	Autres examens complémentaires _____	24
5.	Manométrie œsophagienne haute résolution (MHR) _____	24
A.	MHR et protocole standard de réalisation _____	24
B.	Analyse de la JOG _____	27
C.	Péristaltisme œsophagien _____	28
D.	Profils de pression intra-bolus _____	30
6.	Classification de Chicago _____	30
7.	Traitements pharmacologiques _____	34
8.	Traitements endoscopiques _____	35
A.	Injection de toxine botulique _____	35
B.	Dilatation pneumatique _____	37
a.	Protocole _____	37
b.	Stratégies thérapeutiques _____	38
c.	Contre indications _____	40
d.	Complications _____	40
e.	Facteurs influençant l'efficacité des dilatations _____	41
C.	Myotomie endoscopique (POEM) _____	42
D.	Prothèse œsophagienne temporaire _____	44
9.	Traitement chirurgical _____	45
A.	Myotomie de Heller _____	45
B.	Oesophagectomie _____	49

10.	Dilatation pneumatique versus myotomie de Heller chirurgicale _____	50
11.	Evolution de la maladie et complications _____	52
12.	Surveillance _____	54
III.	Réponse au traitement par dilatation endoscopique selon le sous type d'achalasia. _____	57
1.	Introduction _____	57
A.	Justificatif _____	57
B.	Objectifs de l'étude _____	59
a.	Objectif principal _____	59
b.	Objectifs secondaires _____	59
2.	Patients et méthodes _____	59
A.	Descriptif de l'étude _____	59
B.	Critères d'inclusions et d'exclusions _____	60
C.	Recueil de données _____	60
D.	Manométrie œsophagienne haute résolution _____	61
E.	Dilatation pneumatique et protocole de dilatation itérative _____	62
F.	Evaluation clinique _____	64
G.	Analyse statistique _____	65
3.	Résultats _____	66
A.	Patients _____	66
B.	Résultats principaux _____	69
C.	Suivi _____	73
D.	Complications _____	76
4.	Discussion _____	77
IV.	Conclusion _____	83
V.	Bibliographie _____	84

I. Efficacité des dilatations endoscopiques selon le type d'achalasia.

L'achalasia est un trouble moteur de l'œsophage dont les symptômes principaux sont la dysphagie, les régurgitations, une perte de poids et la présence de douleurs thoraciques.

L'absence de relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage a été identifiée comme la cause de ce trouble moteur et le diagnostic se fait sur une manométrie œsophagienne.

La forme commune est l'achalasia idiopathique, mais il existe des formes de pseudo achalasia qui ne seront pas développées dans ce travail.

L'apparition de la manométrie œsophagienne haute résolution a été une révolution dans le diagnostic des troubles moteurs œsophagiens et est devenue une référence à l'heure actuelle.

La définition des troubles moteurs proposée par la classification de Chicago (1) est basée sur une approche physiologique. Les troubles moteurs sont définis à partir de la relaxation de la jonction œsogastrique (JOG).

L'achalasia, définie par une pression de relaxation intégrée (PRI) supérieure à la normale et une absence de contraction œsophagienne normale est divisée en trois sous types :

- le type 1 sans pressurisation
- le type 2 avec pressurisation pan œsophagienne
- le type 3 avec des fragments de contraction distale ou des spasmes œsophagiens.

La prise en charge de l'achalasia repose sur deux grands axes : les traitements endoscopiques et le traitement chirurgical. Le principal traitement endoscopique de l'achalasia est la dilatation pneumatique (2)(3), même si d'autres techniques

endoscopiques existent comme l'injection de toxine botulique (4) et plus récemment la myotomie par voie endoscopique (POEM) (5) .

Une des problématiques qui reste en suspens, est de savoir si le traitement de l'achalasia doit être standardisé pour toutes les formes ou à l'inverse s'il doit se faire différemment selon chaque sous type.

Pour cela nous avons étudié les différences de réponses cliniques au traitement endoscopique par dilatation pneumatique selon chaque sous type dans une cohorte de patients naïfs de tout traitement.

II. ACHALASIE

1. Épidémiologie

L'achalasia idiopathique est une maladie rare, avec une incidence moyenne de 0,3-1,63 pour 100 000 individus par an chez les adultes (6,7) et de 0,18 pour 100 000 individus chez les jeunes enfants de moins de 16 ans (8). La fréquence d'apparition de cette maladie est la même entre les hommes et les femmes (9) et entre les caucasiens et les autres individus (10). En revanche, l'incidence de l'achalasia augmente avec l'âge. Dans la plupart des études, l'âge moyen au diagnostic est de 50 ans (6,7,10). Chez les personnes âgées de plus de 80 ans, l'incidence moyenne varie entre 8,7 et 17 pour 100 000 individus selon les études (6,11). Dans ces études, la prévalence augmente alors que l'incidence reste stable, probablement parce que l'achalasia est une maladie chronique

avec un faible taux de mortalité. La majorité des décès résulte d'une autre cause, menant à une espérance de vie équivalente à celle de la population générale (12). Une étude épidémiologique a été réalisée sur une population de migrants venant d'Asie du sud vers le Royaume Uni. Celle-ci n'a pas montré de modification de fréquence de la maladie sur une période de presque 20 ans (1986 à 2005), ce qui va contre l'hypothèse d'un rôle d'éventuels facteurs environnementaux (6). Le fait de constater que les maladies auto-immunes comme le diabète de type I, l'hypothyroïdie, le syndrome de Goujerot Sjögren sont plus fréquentes chez les patients présentant une achalasie suggère une composante auto-immune.

2. Physiopathologie

A. Péristaltisme œsophagien

Le passage d'un bol alimentaire introduit dans l'œsophage vers l'estomac résulte d'une activité coordonnée d'une onde péristaltique et du relâchement du sphincter inférieur de l'œsophage. L'œsophage est un muscle composé d'une partie striée et d'un muscle lisse. La partie proximale, incluant le sphincter supérieur de l'œsophage est un muscle strié (13). Les 35 à 40 % suivants, sont un mélange de fibres musculaires striées et lisses, avec une proportion de fibres musculaires lisses qui augmente en distalité. Et enfin, les 50 à 60 % restant sont entièrement du muscle lisse. La musculature possède deux couches, une couche interne circulaire et une couche externe longitudinale. Les faisceaux du muscle longitudinal se posent sur le cartilage cricoïde et en distalité

jusqu'au diaphragme par l'intermédiaire du ligament phreno-oesophagien. La couche musculaire longitudinale devient continue avec la couche musculaire externe de l'estomac.

La paroi de l'oesophage contient un réseau de nerfs du système nerveux entérique regroupés en plexus myentériques, situé entre les couches musculaires longitudinale et circulaire (14).

Un deuxième réseau de nerfs du système nerveux entérique est situé entre la couche musculaire muqueuse et la couche musculaire circulaire (plexus de Meissner).

L'oesophage ne présente pas de contraction spontanée et sa pression de repos est similaire à la pression pleurale qui est atmosphérique durant l'expiration et négative pendant l'inspiration.

La déglutition initie alors un péristaltisme qui progresse de l'oesophage proximal vers l'oesophage distal. Il existe une zone de transition au voisinage de la crosse de l'aorte, caractérisée par une faible amplitude péristaltique, un léger retard dans la progression de l'onde et une plus grande probabilité d'échec de transmission (15). La zone de transition correspond à la transition entre la musculature striée et la musculature lisse. A partir de la zone de transition, ce sont les ganglions autonomes qui orchestrent la contraction oesophagienne, même si le système nerveux central exerce encore un certain contrôle sur le péristaltisme distal. Une fois activé par le vague, la contraction de l'oesophage est orchestrée par les neurones post ganglionnaires.

Il existe deux populations de neurones dans les plexus myentérique : les neurones excitateurs (cholinergiques) et les neurones inhibiteurs qui utilisent le monoxyde d'azote (NO) et le polypeptide intestinal vasoactif (VIP) comme neurotransmetteurs (16). Les deux populations innervent la couche musculaire circulaire et le SIO, mais les fibres longitudinales sont innervées uniquement par les neurones excitateurs (17). Il

existe un gradient le long de l'oesophage avec des neurones cholinergiques post-ganglionnaires qui dominent au niveau proximal, tandis que les neurones inhibiteurs dominent en distalité (18). Le nerf vague active les neurones inhibiteurs lors de la déglutition, puis cela est suivi par une activation des neurones excitateurs qui est initiée par une distension locale (19).

Une autre caractéristique du péristaltisme œsophagien est l'inhibition déglutitive. Si une deuxième déglutition est initiée alors qu'une première contraction est en cours dans l'œsophage proximal, cela provoque une inhibition rapide et complète, induite par la première déglutition (20). Avec une série de déglutition rapprochée, l'œsophage reste acontractile et le SIO relaxé. Après la dernière gorgée de la série, une contraction normale survient. Des déglutitions étroitement rapprochées peuvent toutefois modifier la vitesse ou l'amplitude de la contraction péristaltique (21). L'inhibition déglutitive résulte d'une hyperpolarisation de la couche musculaire circulaire et des neurones inhibiteurs post ganglionnaires.

L'une des propriétés du péristaltisme œsophagien pertinente à la pathogénèse de l'achalasia, est sa réponse à une obstruction distale. Des caractéristiques manométriques d'achalasia ont été observées chez des patients après implantation d'un dispositif d'obstruction de la jonction œsogastrique. Le péristaltisme normal a été restauré après retrait du dispositif (22). De plus des constatations manométriques ont montré que les patients présentant un obstacle de la jonction œsogastrique ont une hyper contractilité œsophagienne, une amplitude distale élevée et une durée de contraction prolongée, avec un aspect similaire à l'œsophage « marteau piqueur » (23).

B. Relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO)

Le SIO est un segment de muscle lisse à l'extrémité distale de l'œsophage qui présente une pression de repos qui varie de 10 à 30 mm Hg en relation avec la pression intra-gastrique. Le SIO présente un tonus spontané. On retrouve des fibres nerveuses inhibitrices dans le muscle longitudinal et circulaire correspondant au niveau du SIO alors que le muscle longitudinal œsophagien est innervé uniquement par les fibres excitatrices. La pression du SIO est modifiée par des stimuli du nerf vague, adrénergiques, et hormonaux (24). La stimulation vagale est la même que pour le corps de l'œsophage avec une activation à la fois des neurones excitateurs et inhibiteurs. Au niveau du SIO, les neurones excitateurs libèrent de l'acétylcholine, tandis que les neurones inhibiteurs utilisent principalement le NO comme neurotransmetteur. La pression du SIO reflète la balance entre l'action des nerfs excitateurs et inhibiteurs.

Le diaphragme crural joue également un rôle important sur la pression de la jonction oeso-gastrique (JOG). Pendant l'inspiration, l'augmentation de pression de la JOG est attribuable à la contraction du diaphragme crural qui peut être augmentée lors d'un effort ou d'une toux. Enfin de nombreuses données impliquent le NO comme principal neurotransmetteur des neurones du plexus myentérique, qui serait donc un autre inhibiteur du SIO et de l'œsophage distal (25). Des études in vivo ont montré que des inhibiteurs de la NO synthase bloquent la relaxation du SIO.

C. Physiopathologie de l'achalasie

L'achalasie est caractérisée par une destruction progressive des neurones inhibiteurs de l'œsophage aboutissant à une stimulation permanente des neurones excitateurs entraînant des troubles moteurs.

a. Médiation immune

Le péristaltisme de l'œsophage est le résultat d'interactions complexes entre l'innervation vagale, le plexus myentérique, et la contraction de deux couches musculaires. La régulation de la pression SIO implique des facteurs myogènes et neurogènes.

Plusieurs études fondamentales indiquent que l'achalasie est une maladie en partie auto-immune dans laquelle les neurones myentériques œsophagiens sont détruits à la suite d'une réponse immunitaire à médiation cellulaire contre un antigène (26). Ils disparaissent très probablement du fait d'une inflammation chronique du ganglion autonome. En effet, l'examen de pièces d'exérèses montre l'infiltration de lymphocytes cytotoxiques exprimant des marqueurs d'activation et les preuves de l'activation du complément dans les ganglions myentériques. Les anticorps dirigés contre les neurones myentériques sont retrouvés plus particulièrement chez les patients avec les allèles HLA-DQA1*0103 et DQB1*0603 (27). Comme les protéines HLA sont cruciales pour la reconnaissance d'antigène, ces résultats suggèrent l'implication d'une réponse immunitaire aberrante, vis à vis d'antigènes inconnus à ce jour. Un dernier argument pour la médiation immune cytotoxique est que la plupart des lymphocytes T CD8 cytotoxiques sont des cellules avec une activation immunitaire, comme le montre l'expression de TIA-1 (marqueur des cellules T cytotoxiques associés à la formation de

l'apoptose) et de granzyme B (induit la fragmentation de l'ADN cellulaire et l'apoptose) (28).

Chez certains patients présentant une maladie évoluée, on observe une aganglionose, une fibrose, et au final l'absence d'inflammation quand les cibles de l'attaque immunitaire ont été épuisées (29). Une deuxième caractéristique histopathologique de l'achalasia est une hypertrophie de la musculature de l'œsophage, probablement secondaire à un obstacle distal (30). En revanche, chez les patients présentant une achalasia de type III (spastique) il n'a jamais été démontré de perte neuronale et l'inflammation est toujours présente. Cela est dû aux variations dans l'agression des lymphocytes T cytotoxiques sur le plexus myentérique. Les patients présentant une achalasia de type III aurait une réponse immunitaire moins agressive.

Il existe également des syndromes paranéoplasiques avec des anticorps anti neuronaux entraînant une pseudo achalasia. Il s'agit notamment du cancer du poumon à petites cellules dans lequel il peut exister une production d'anticorps anti-Hu qui entraîne des troubles de la motricité œsophagienne et intestinale (31).

Cette réponse immunitaire pourrait être liée à une infection chez des sujets génétiquement prédisposés, par exemple au virus Herpes simplex de type 1 (HSV1).

Plusieurs antigènes ont été étudiés notamment le virus HSV 1, la rougeole, le papilloma virus (HPV), sans réel consensus (32,33). HSV-1 est un virus neurotrope avec une prédilection pour l'épithélium malphigien. L'ADN d'HSV-1 a été retrouvé dans le tissu œsophagien de patients présentant une achalasia et des données suggèrent que les lymphocytes T pourraient proliférer et libérer des cytokines après exposition à l'HSV-1 (33). Cette activation cellulaire entrainerait une perte progressive du système nerveux entérique œsophagien. Cependant l'ADN d'HSV-1 à été identifié comme souvent dans l'œsophage d'individus témoins, ce qui suggère que le HSV-1 déclencherait une

activation immunitaire et une perte neuronale uniquement chez des individus génétiquement prédisposés.

Une étude de Booy et al. (34) a comparé la prévalence des maladies auto-immunes comparée à celle de la population générale, chez les patients présentant une achalasie. Comparativement à la population générale, les patients avec achalasie sont 5,4 fois plus susceptibles d'avoir un diabète de type I (IC 95% : 1,5 à 19), 8,5 fois plus susceptibles d'avoir une hypothyroïdie (IC 95% : 5,0 à 14), 37 fois plus susceptibles d'avoir un syndrome de Sjögren (IC 95% : 1,9 à 205), 43 fois plus susceptibles d'avoir un lupus érythémateux disséminé (IC à 95% : 12 à 154), et 259 fois plus susceptibles d'avoir une uvéite (95% CI 13-1438). Globalement, les patients avec achalasie étaient 3,6 fois plus susceptibles de présenter une maladie auto-immune (IC 95% 2.5 à 5.3).

Tous ces arguments suggèrent fortement que l'achalasie est une maladie en partie auto-immune ciblant les neurones myentériques œsophagiens, comprenant à la fois une médiation cellulaire et une attaque médiée par les anticorps dirigés contre un antigène non encore identifié. Les différences de présentation clinique entre les types d'achalasie sont le reflet de la rapidité avec laquelle l'attaque immunitaire cytotoxique, menant à une perte neuronale, se produit.

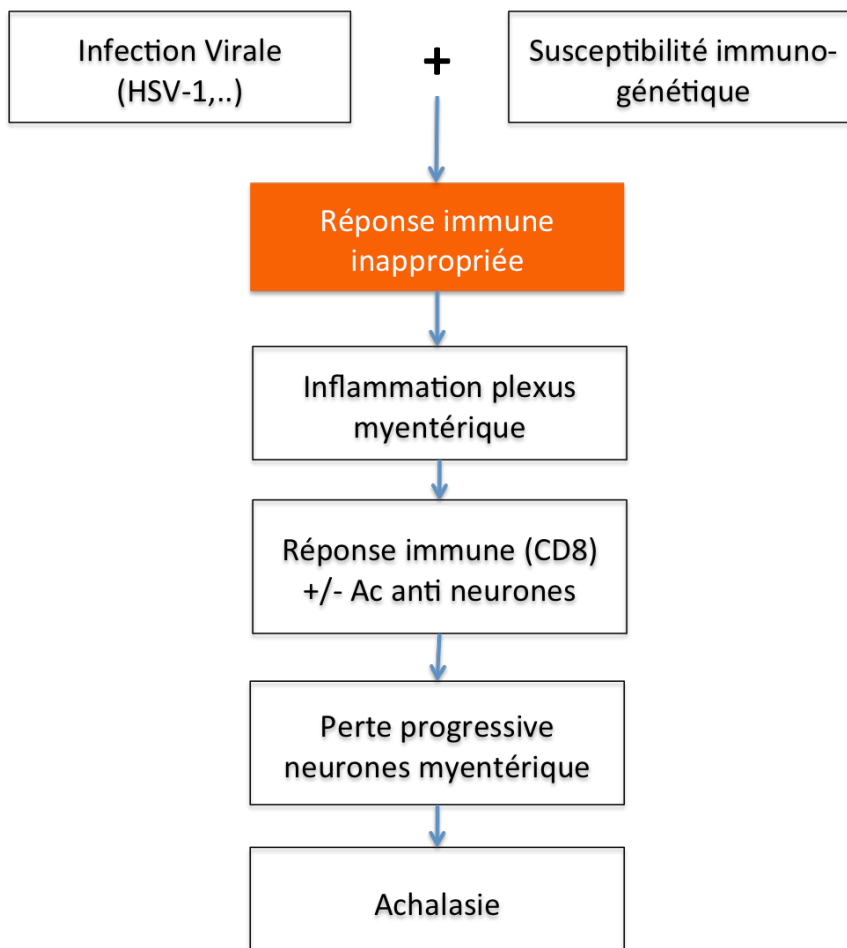
b. Génétique

Un syndrome, connu comme le syndrome triple "A", est constitué d'une triade : achalasie, alacrymie et insuffisance surrénale résistante, avec une transmission sur un mode autosomique récessif causée par des mutations sur le chromosome 12.

Ce syndrome et la prévalence de l'achalasie chez les couples consanguins, renforcent l'hypothèse d'une participation génétique. Dans la plupart des cas, l'achalasie représente une maladie sporadique (achalasie isolée), mais il existe des cas d'achalasie familiale qui

suivent un mode de transmission dominant (35). Les études génétiques étudiant les cas d'achalasia isolée ont identifié des polymorphismes nucléotidiques simples pour les gènes impliqués dans la réponse immunitaire et la fonction neuronale. En particulier en ce qui concerne les molécules HLA classe II (36), KIT (37), l'interleukine 10 (38) et IL 23R (39), et le récepteur du peptide intestinal vasoactif (40). Plus récemment, une étude a démontré l'implication de la variation génétique des loci de la lymphotoxine α et du TNF α dans l'achalasia (41). Mais il n'existe pas de vastes études évaluant la variabilité génétique chez les patients présentant une achalasia. Pour accéder à l'ensemble du génome il faudrait une étude avec 4000 malades et 4000 individus sains.

Figure 1 : Physiopathologie de l'achalasia



3. Clinique

La forme la plus commune de l'achalasia est achalasia idiopathique, qui survient le plus souvent sous forme sporadique. Toutefois, une présentation clinique similaire peut se produire chez des patients atteints de pseudo achalasia (2-4% de patients avec les symptômes d'achalasia) caractérisée par une infiltration néoplasique ou encore chez des patients présentant la maladie de Chagas consécutive à une infection par « *Trypanosoma cruzi* ». Il existe également des cas de pseudo achalasia paranéoplasique dans les cancers du poumon à petites cellules.

Les symptômes les plus fréquents dans l'achalasia sont la dysphagie (> 90 %) pour les aliments solides et liquides, la régurgitation d'aliments non digérés (76-91 %), les complications respiratoires (toux nocturne [30%]), les douleurs thoraciques (25-64 %), les brûlures d'estomac (18-52 %), et la perte de poids (35 à 91 %) (42). Les brûlures épigastriques et la toux nocturne peuvent conduire à un mauvais diagnostic de reflux gastro-œsophagien. La douleur thoracique est principalement présente chez les patients présentant une achalasia de type III (43). Ce dernier symptôme répond moins bien au traitement que les deux autres que sont la dysphagie ou les régurgitations. Cela serait une des explications à la moins bonne réponse clinique obtenue chez les patients présentant une achalasia de type III.

Cependant, les symptômes de l'achalasia ne sont pas spécifiques, ce qui explique le délai moyen élevé entre l'apparition des symptômes et le diagnostic (jusqu'à 5 ans dans certaines études)(44). Dans tous les cas, une achalasia doit être suspectée chez un patient présentant une dysphagie avec fibroscopie normale ou retrouvant une stase, ou des régurgitations ne répondant pas à un traitement bien conduit par IPP. De plus une

perte de poids importante et rapide sans réelle cause évidente retrouvée doit alerter le clinicien et l'amener à rechercher une achalasie.

Pour évaluer les symptômes de l'achalasie, un score subjectif a été développé en 1992 : le score d'ECKARDT (45). Ce score comprend 4 items : la dysphagie, les régurgitations, la douleur thoracique et la perte de poids. Le score est coté comme suit pour chaque item : pas de symptôme = 0, symptôme occasionnel = 1, symptôme quotidien = 2, symptôme survenant à chaque repas = 3. En ce qui concerne la perte de poids, si le patient n'a pas perdu de poids = 0, si la perte de poids est strictement de moins de 5 kilos = 1, entre 5-10 kilos =2, supérieur strictement à 10 kilos =3. Le score s'étend de 0 à 12 avec comme valeur maximum 12 correspondant au degré le plus grave. Un patient asymptomatique aurait un score à 0.

La maladie est considérée comme active si le score est supérieur strictement à 3 (3). La rémission clinique étant défini par un score inférieur ou égal à 3 ou si chaque item s'est amélioré de plus de 2 points

Figure 2 : Score d'Eckardt

Score d'Eckardt				
Score	Perte de poids	Dysphagie	Douleur thoracique	Régurgitations
0	Aucune	Aucune	Aucune	Aucune
1	< 5 Kg	< 1/jour	< 1/jour	< 1/jour
2	5 à 10 Kg	Quotidienne	Quotidienne	Quotidienne
3	> 10 Kg	A chaque repas	A chaque repas	A chaque repas

4. Examens complémentaires

A. Endoscopie haute

La fibroscopie est un des premiers examens complémentaires réalisés dans le cadre d'une achalasia, car le symptôme majeur est la dysphagie.

Le diagnostic d'achalasia lors de l'endoscopie, ne peut se faire que chez un tiers des patients présentant une achalasia. La sensibilité de la fibroscopie est faible pour les stades précoces, mais plus la maladie est évoluée, et plus la sensibilité du diagnostic endoscopique augmente (46).

Les caractéristiques retrouvées lors de l'endoscopie sont : une augmentation de la résistance au passage de la jonction oeso-gastrique avec dans les cas les plus avancés, un ressaut au passage dans la cavité gastrique. L'œsophage peut également être dilaté avec une stase alimentaire ou des sécrétions salivaires. La muqueuse œsophagienne apparaît dans la plupart des cas normale, même si parfois on observe une inflammation ou des ulcérations causées par les aliments en stase.

L'endoscopie permet surtout d'éliminer une pseudo-achalasia en recherchant notamment un cancer de l'œsophage ou de l'estomac, une sténose cicatricielle ou peptique, une compression extrinsèque tumorale, ou une formation vasculaire (dysphagia lusoria). L'adénocarcinome gastrique est la cause la plus fréquente de pseudo-achalasia (47).

Lors du bilan d'une dysphagie, il est recommandé de réaliser des biopsies œsophagiennes (2 à 4 biopsies à 2 niveaux différents, idéalement au niveau de l'œsophage proximal et distal) afin d'éliminer une œsophagite à éosinophiles qui est un des premiers diagnostics différentiels de l'achalasia débutante. Le terrain est celui d'un

patient jeune avec un contexte allergique, une dysphagie ancienne et plusieurs épisodes d'impaction alimentaire (48).

L'endoscopie haute a aussi pour rôle de rechercher et de traiter d'éventuelles complications secondaires, comme le mégaoesophage, le cancer de l'oesophage secondaire, l'oesophagite et la sténose peptique.

Enfin, la fibroscopie permet de surveiller les patients présentant une achalasie. Tout d'abord le succès d'un éventuel traitement doit être documenté sur des paramètres objectifs (disparition du ressaut, et de la stase). Aussi, le suivi régulier permet de détecter les récurrences au stade précoce ou les complications tardives comme le cancer de l'oesophage (49). Lors de ce suivi on pourra mettre en évidence un reflux gastro-oesophagien en recherchant une oesophagite peptique et éliminer un endobrachy-oesophage.

Le rôle thérapeutique de l'endoscopie haute sera développé dans la suite du travail.

B. Transit oeso-gastro duodéal (TOGD)

Pour le diagnostic d'achalasie, le transit oeso-gastroduodéal présente une moins bonne sensibilité que la manométrie oesophagienne haute résolution, car il ne permet de détecter qu'environ un patient sur deux au stade précoce de la maladie (42,50). L'image typique sur un TOGD est celle d'une dilatation oesophagienne avec un rétrécissement en bec d'oiseau de la jonction gastro-oesophagienne, et parfois la présence d'un niveau hydro-aérique oesophagien sans air dans la cavité gastrique (Figure : 3). Dans les achalaxies évoluées, une dilatation majeure avec un aspect de sigmoïde peut apparaître. Le transit oesophagien permet d'exclure des malformations, d'estimer le diamètre de l'oesophage et de rechercher un diverticule (51). Mais dans de nombreux cas, on ne

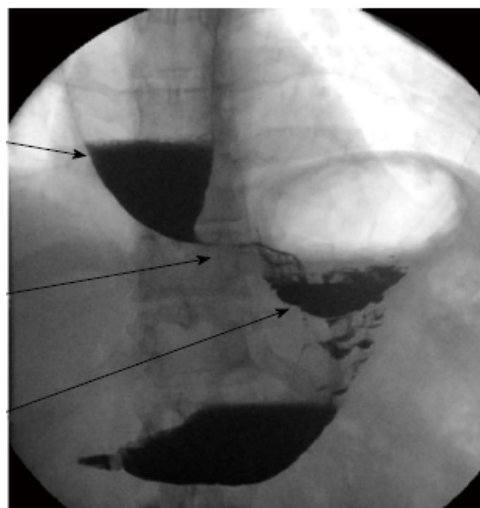
retrouve pas ces caractéristiques radiologiques. La sensibilité diagnostic du TOGD est estimé à 58 %, ce qui est assez faible (50).

En revanche, pour évaluer la vidange de l'œsophage, le transit œsophagien est une technique simple et reproductible. On mesure pour cela, la hauteur du liquide baryté restant cinq minutes après ingestion du produit (52).

De plus, chez un patient préalablement traité pour une achalasia qui présente une récurrence symptomatique, la réalisation d'un transit œsophagien est alors très utile pour mettre en évidence le défaut d'ouverture de la jonction œsogastrique et le retard de clairance œsophagien (53).

Le TOGD est donc un examen utile dans le diagnostic d'achalasia même si peu sensible, mais il est surtout utile pour le suivi des patients dilatés en évaluant la clairance œsophagienne.

Figure 3 : visualisation d'un niveau œsophagien avec un « bec d'oiseau » en TOGD



C. Autres examens complémentaires

D'autres examens complémentaires comme l'écho-endoscopie et le scanner thoraco-abdominal sont parfois nécessaires pour éliminer une pseudo-achalasia, c'est à dire une achalasia secondaire à une tumeur infiltrante ou extrinsèque au niveau de la jonction œsogastrique (cancer du cardia, du pancréas, du sein, du poumon ou un carcinome hépatocellulaire). D'autres causes plus rare de pseudo-achalasia sont rapportées dans la littérature, notamment les lésions bénignes de la JOG, les complications post opératoires (les fundoplicatures serrées et anneaux gastriques), ou certaines maladies du système nerveux central (54). Cela représente environ 2 à 4 % des achalasia et les symptômes évoluent beaucoup plus rapidement.

L'écho-endoscopie permet également la réalisation de biopsies si on retrouve un obstacle mécanique au niveau de la JOG.

De plus ces examens sont nécessaires au bilan d'une obstruction fonctionnelle de la jonction œsogastrique.

5. Manométrie œsophagienne haute résolution (MHR)

A. MHR et protocole standard de réalisation

La manométrie de haute résolution (MHR) avec analyse topographique des pressions œsophagiennes (TPO) a été développée depuis les années 1990 (55). Le rendement diagnostique de la MHR est supérieur à la manométrie conventionnelle, notamment pour les dysphagies inexplicées, situation dans laquelle le gain est de 12 à 20 % selon

les études. Cet examen est de réalisation plus facile qu'une manométrie conventionnelle car le retrait progressif de la sonde n'est plus nécessaire pour enregistrer les variations de pression sur toute la hauteur de l'œsophage. Par ailleurs, l'interprétation est facilitée par la représentation topographique.

Elle associe donc des mesures de pression tous les centimètres depuis le pharynx jusqu'à la partie haute de l'estomac et une représentation topographique des variations de pression. Plusieurs systèmes de MHR sont commercialisés, les pressions peuvent être enregistrées grâce à des cathéters perfusés (commercialisés par MMS®) ou des capteurs solides (systèmes commercialisés par Sierra/Given®, MMS®, et Sandhill®). Le cathéter est introduit par voie trans-nasale après anesthésie locale et peut contenir entre 21 et 36 capteurs. Les pressions sont donc enregistrées en même temps sur toute la longueur de l'œsophage sans avoir à mobiliser le cathéter (56). Les sondes de manométrie sont à usage multiple. Les sondes avec micro-cathéters perfusés sont auto-clavables et les sondes avec capteurs solides sont désinfectées manuellement, par trempage. Des gaines de protection à usage unique sont utilisées pour les sondes avec capteurs solides. La sonde est nettoyée avec un désinfectant de surface puis la gaine de protection est mise en place avant l'examen. L'étanchéité de la gaine est vérifiée à la fin de l'examen.

Le sphincter supérieur de l'œsophage (SSO) et la JOG sont facilement reconnaissables par deux zones de haute pression. L'enregistrement est réalisé en position allongée et il débute par une période basale de 30 secondes pendant laquelle il est demandé au patient de ne pas déglutir afin d'étudier la morphologie et la pression de repos de la JOG. Au préalable, la JOG aura été localisée en demandant au patient de réaliser une inspiration profonde, et on observe une augmentation de pression au niveau de la JOG et une diminution de pression dans l'œsophage intra-thoracique.

Par la suite, sont réalisées dix déglutitions de 5 ml d'eau en position couchée. Il peut également être demandé au patient de réaliser les déglutitions en position assise, ou de prendre un plus grand volume (200ml), ou de déglutir un solide. Cela, pour augmenter la sensibilité diagnostique.

L'enregistrement est considéré correct si la JOG a été franchie, si le SSO est repéré et s'il y a au moins 7 déglutitions analysables, sans artéfact (57). On considère qu'une déglutition est analysable si elle est unique et non précédée ou suivie d'une éructation.

Différents outils de mesures sont utilisés et sont présentés dans le tableau suivant :

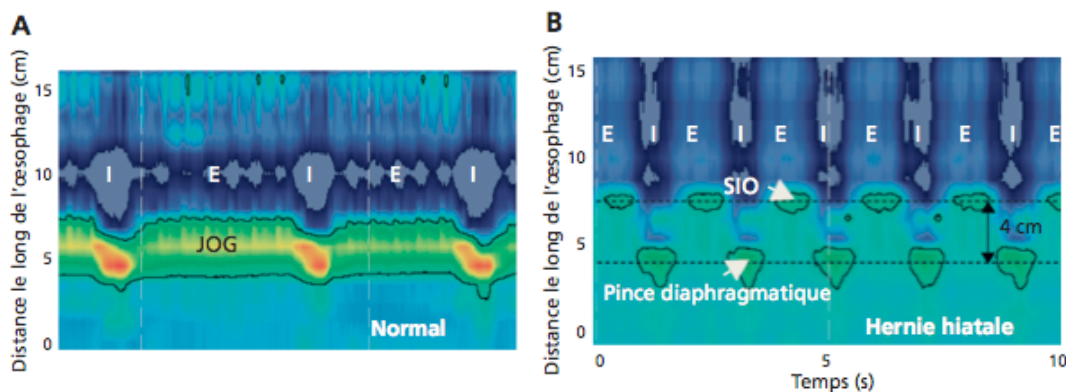
Figure 4 : Outils de mesure pour analyse topographique de la MHR

Outils de mesure	Description
PRI (mmHg) Pression de relaxation intégrée	Pression moyenne de relaxation mesurée sur 4 sec contiguës ou non au cours d'une fenêtre de 10 s après la relaxation SSO
ICD (mmHg.s.cm) Intégrale de la contraction distale	Amplitude x durée x longueur de la contraction mesurées entre la zone de transition et la JOG
PDC Point de décélération de la contraction	Inflexion de la ligne isobarique 30 mmHg marquant la fin de l'onde péristaltique et le début de la vidange de l'ampoule épiphérique
VFC (cm/s) Vitesse du front de contraction	Pente de la tangente au contour isobarique 30 mmHg entre la zone de transition et le PDC
LD (s) Latence distale	Intervalle de temps entre l'ouverture du SSO et le PDC
Défects (cm)	Rupture du contour isobarique 20 mmHg au niveau de la contraction œsophagienne entre le SSO et la JOG et mesurée dans sa longueur axiale

B. Analyse de la JOG

Les deux composants de la JOG sont le sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) et la pince diaphragmatique, qui sont normalement superposés. S'il existe une séparation de plus de 2 cm entre le SIO et la pince diaphragmatique, on parle de hernie hiatale manométrique (58). Les repères définissant la hauteur de la JOG sont le bord supérieur du SIO et le bord inférieur de la pince diaphragmatique. En cas de hernie hiatale de plus de 4 cm, deux mesures séparées seront effectuées : une pour le SIO et une pour la pince diaphragmatique (Figure 5).

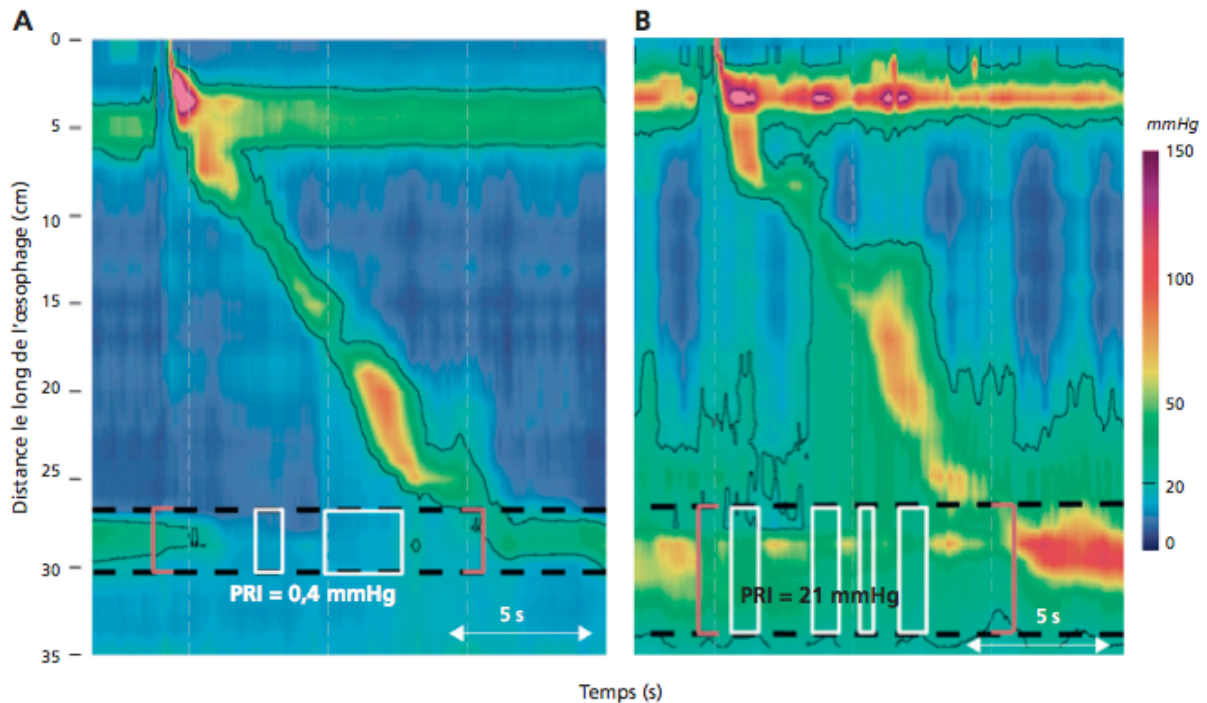
Figure 5 : Représentation de la JOG en MHR (A : normal, B : Hernie Hiatale)



La relaxation de la JOG est évaluée à l'aide de la pression de relaxation intégrée (PRI) (59). La PRI est définie comme la plus faible pression moyenne sur 4 secondes dans la fenêtre de déglutition. Une fenêtre de déglutition est définie par l'ouverture du SSO et se termine à la fin de la contraction ou après 10 secondes sans contraction. La PRI est référencée par rapport à la pression intragastrique. Les valeurs de la PRI sont dépendantes du type de capteurs de pression et du système utilisé. La PRI est exprimée comme une moyenne pour 10 déglutitions.

La PRI est anormale si la moyenne pour 10 déglutitions est ≥ 15 mmHg (pour le système Sierra/Given®). (Figure 6)

Figure 6 : mesure de la pression de relaxation intégrée (PRI)



C. Péristaltisme œsophagien

Une contraction œsophagienne normale est caractérisée par une augmentation de pression initiée lors de la relaxation du SSO, qui se propage jusqu'à la JOG, et par une dépression, entre le tiers supérieur et les 2/3 distaux de l'œsophage. Celle-ci est appelée zone de transition et correspondrait à la transition entre le muscle strié et le muscle lisse œsophagien. Il peut exister également des défauts dans la contraction : cela correspond à une rupture du contour isobarique 20 mmHg. On parle de petit défaut si il mesure entre 2 et 5 cm et de grand défaut si il mesure plus de 5 cm (60).

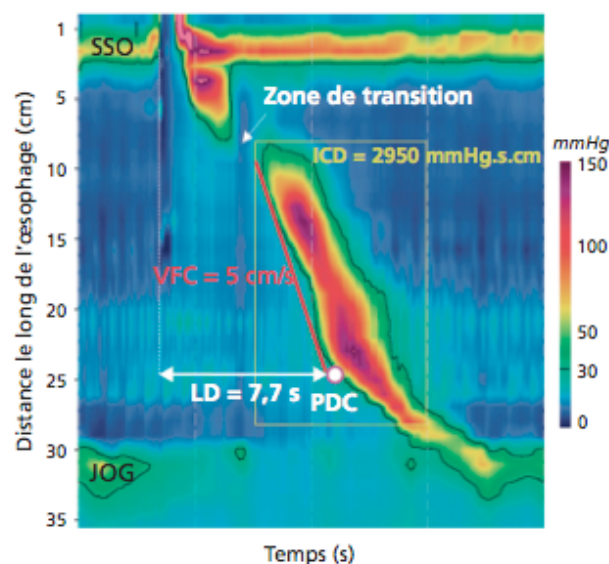
La vitesse de propagation de la contraction ralentit à proximité de la JOG et il existe un point d'inflexion sur le contour isobarique à 30mmHg appelé point de décélération (PDC), qui représente la fin de l'onde péristaltique et le début de la vidange de l'ampoule épiphrénique (61).

La vitesse du front de contraction (VFC) est la pente de la tangente au contour isobarique 30mmHg entre la zone de transition et le PDC. Elle est normale si elle est inférieure à 9 cm/s.

La latence distale (LD) correspond à la durée de l'inhibition qui précède la survenue de la contraction œsophagienne. Elle est mesurée comme intervalle de temps entre l'ouverture du SSO et le PDC, et reflète l'intégrité de l'innervation inhibitrice de l'œsophage. Elle est considérée comme normale si elle est supérieure à 4,5 secondes.

La vigueur des contractions est évaluée grâce à l'intégrale de contraction distale (ICD), qui est calculée par le produit de l'amplitude au-dessus de l'isocontour 20mmHg par la durée et par la longueur de la contraction, entre la zone de transition et la JOG (62). Une valeur inférieure à 5000mmHg.s.cm est considérée comme normale et supérieure à 8000mmHg.s.cm n'est jamais observée chez des sujets sains.

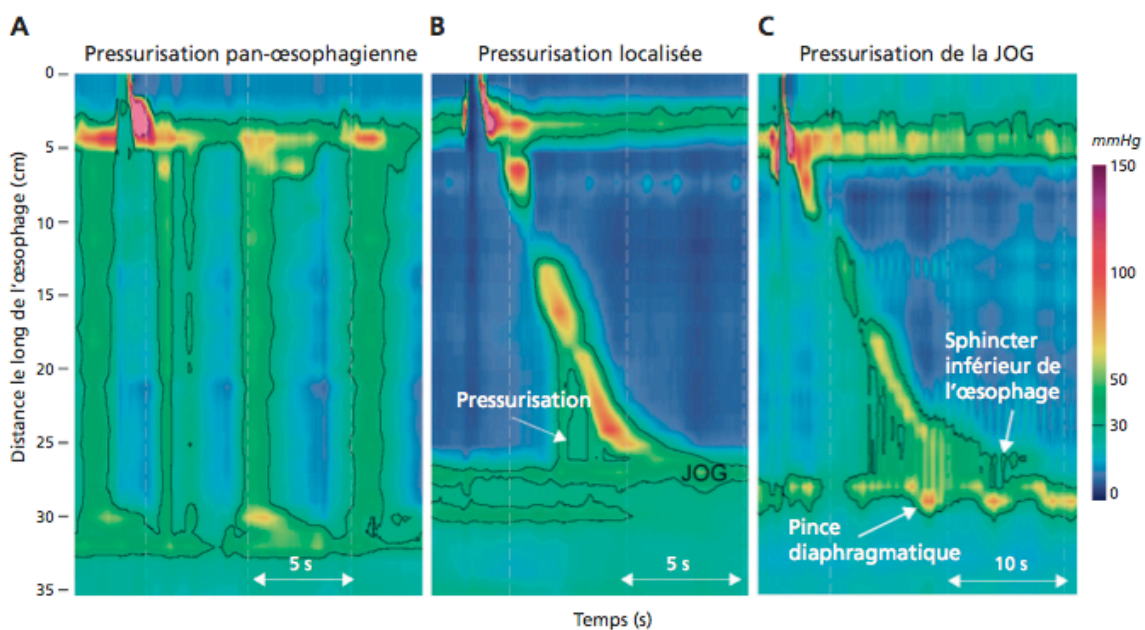
Figure 7 : contraction œsophagienne normale



D. Profils de pression intra-bolus

Le dernier paramètre important à étudier est la pression intra-bolus (PIB). L'augmentation de la pression intra-bolus est appelée pressurisation et mesurée à l'isocontour 30mmHg. Elle permet l'étude indirecte de la clairance œsophagienne. Si elle s'étend de façon uniforme depuis le SSO jusqu'à la JOG, elle est pan-oesophagienne. Elle est en revanche localisée si elle s'étend du front de contraction jusqu'au sphincter inférieur de l'œsophage. Enfin, la pressurisation de la JOG est localisée à la zone entre le SIO et la pince diaphragmatique. Elle est normale lorsqu'il n'y a pas de pressurisation du bolus > 30mmHg.

Figure 8 : Différents types de pressurisations



6. Classification de Chicago

En manométrie œsophagienne, l'achalasie est définie par une relaxation de la JOG altérée et une absence de contractions péristaltiques normalement produites de l'œsophage, sans cause structurelle (une tumeur par exemple).

Pandolfino et al. (1) ont proposé une nouvelle classification basée sur la MHR, nommée classification de Chicago. Sur la manométrie œsophagienne de haute résolution, le diagnostic d'achalasia se fait en mesurant la pression de relaxation intégrée (PRI) au cours d'une déglutition. Si la PRI est supérieure à la normale, cela correspond à une obstruction fonctionnelle significative, c'est à dire à un défaut de relaxation du SIO. Au niveau du corps œsophagien, on retrouve un apéristaltisme œsophagien complet. La MHR permet de différencier l'absence de péristaltisme, les ondes non propagées, et une augmentation de pression qui correspond à une pressurisation œsophagienne.

Lin Z et al. (63) ont redéfinis les valeurs anormales de PRI selon le sous type d'achalasia.

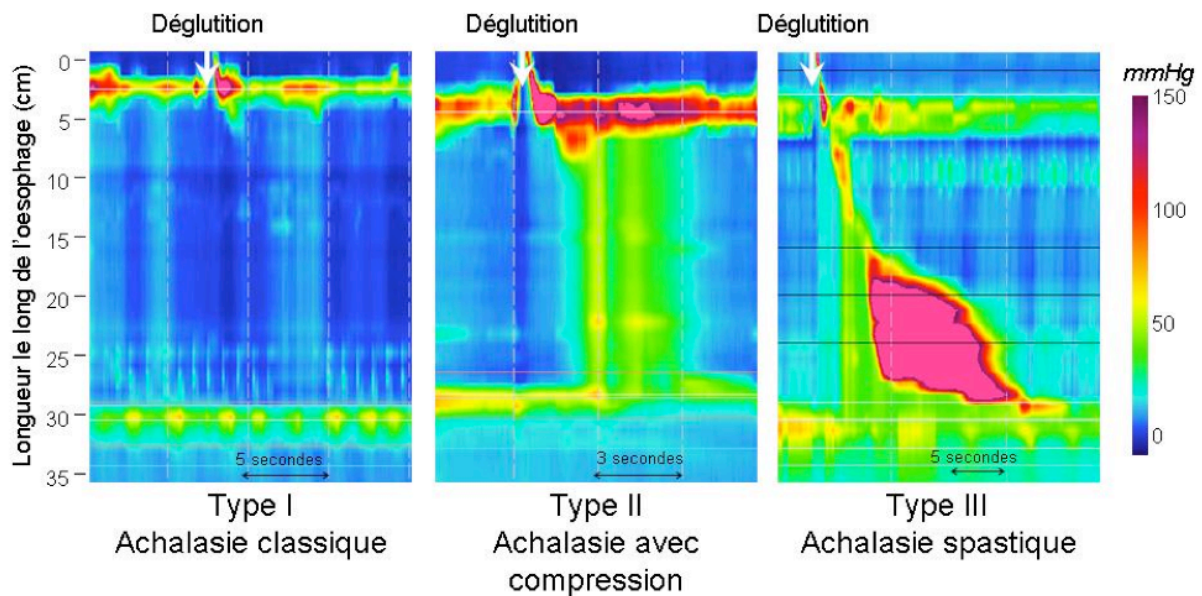
Ces paramètres permettent de définir trois types d'achalasia :

- le type I : PRI > 10mmHg et 100 % de contractions absentes
- le type II : PRI > 15mmHg, contractions absentes et pressurisation pan œsophagienne dans plus de 20 % des déglutitions, liées à la fermeture du sphincter supérieur et à la non ouverture du SIO.
- le type III : PRI > 17mmHg et présence d'ondes prématurées ou fragments de contraction distale pour au moins 20 % des déglutitions.

Dans le cas où on observe un défaut de la relaxation de la JOG avec une PRI supérieure à la normale, mais des contractions œsophagiennes intactes ou avec des petits défauts, il peut s'agir d'une obstruction mécanique de la JOG.

Dans une cohorte Française de 169 patients dont le but était de comparer les présentations cliniques et les caractéristiques manométriques d'achalasia, le type 2 est le plus fréquent avec 70 % des patients, contre 16 % de type 3 et 14 % de type 1 (64).

Figure 9 : Représentation des différents types d'achalasia en HRM



La classification de Chicago permet de définir d'autres entités dont trois ne sont jamais observées chez le sujet sain :

- les spasmes œsophagiens, définis par une PRI normale (relaxation normale) et la présence de contractions prématurées, c'est à dire une latence distale raccourcie (<4,5 secondes).
- l'œsophage marteau piqueur, caractérisé par la présence d'au moins une contraction hypertonique avec une ICD > 8 000mmHg.s.cm. Il peut exister un défaut de relaxation de la JOG. Ces contractions hypertoniques ont souvent un aspect répétitif (23).
- le péristaltisme absent est défini par une relaxation de la JOG normale (PRI normale) et une absence de contraction œsophagienne (100 % de contractions absentes).

Enfin, cinq anomalies motrices œsophagiennes sont définies par des valeurs qui excèdent les limites de la normale, mais dont la signification clinique reste à déterminer :

- hypopéristaltisme avec grand défaut (>5cm) : > 20 % des contractions avec grand défaut dans le contour isobarique 20mmHg
- hypopéristaltisme avec petits défauts (2-5cm) : > 30% des contractions avec petit défaut dans le contour isobarique 20mmHg
- péristaltisme intermittent : > 30 % mais moins de 100 % de contractions absentes (61)
- Œsophage casse noisette : ICD moyenne > 5 000mmHg.s.cm sans les critères pour un œsophage marteau piqueur.

Figure 10 : classification de Chicago

Diagnostic	Critères
Achalasie Type I	PRI > a la limite de la normale ET 100 % des contractions absentes
Achalasie Type II	PRI > a la limite de la normale, contractions absentes et pressurisation pan-œsophagienne dans plus de 20 % des déglutitions
Achalasie Type III	PRI > a la limite de la normale et ondes de prématurées ou fragments de contractions distales pour au moins 20 % des déglutitions
Défaut de relaxation de la JOG	PRI > a la limite de la normale et contractions intactes ou avec de petits défauts
Troubles moteurs	(JAMAIS OBSERVES CHEZ LE SUJET NORMAL)
Spasmes œsophagiens	PRI normale, au mois 20 % de contractions prématurées
Oesophage marteau-piqueur	Au point une contraction avec une ICD > 8 000 mmHg.s.cm, peut coexister avec une anomalie de la JOG
Péristaltisme absent	PRI normale et 100 % de contractions absentes
Anomalies de la motricité œsophagienne	(Définis statistiquement par des valeurs excédant le 95e percentile de la normale)
Hypopéristaltisme avec grands défauts	> 30 % des contractions avec grand défaut (> 5 cm) dans le contour isobarique
Hypopéristaltisme avec petits défauts	> 30 % des contractions avec petit défaut (2 a 5 cm) dans le contour isobarique
Péristaltisme intermittent	> 30 % mais > 100 % des contractions absentes
Péristaltisme accéléré	Contractions rapides (temps de latence < 4,5 s) pour au moins 20 % des déglutitions
Oesophage casse-noisettes	ICD moyenne > 5 000 mmHg.s.cm sans les critères de l'œsophage marteau-piqueur
Normale	Aucune des anomalies

7. Traitements pharmacologiques

Les traitements pharmacologiques per os sont les traitements les moins efficaces de l'achalasia (65). Aucun traitement médical n'a montré une quelconque efficacité dans une étude contrôlée. Les deux types de traitement le plus souvent utilisés, sont les bloqueurs de canaux calciques et les dérivés nitrés (66). Ils réduisent transitoirement la pression du SIO en créant une relaxation du muscle lisse, facilitant la vidange de l'œsophage.

Les dérivés nitrés inhibent la contraction normale du SIO par déphosphorylation de la chaîne légère de myosine. La prise sublinguale réduit la pression du SIO de 30 à 65% avec une amélioration des symptômes dans 53 à 87 % des cas. La prise doit se faire 10 à 15 minutes avant les repas (67). Dans une revue Cochrane par Wen et al. (68), seulement deux études ont évalué l'effet des dérivés nitrés dans l'achalasia et ce traitement ne peut donc être recommandé avec un fort niveau de preuve.

Les inhibiteurs calciques réduisent la pression du SIO de 30 à 60% selon les études (68,69) et ont une efficacité sur l'amélioration des symptômes jusqu'à 75%. Le plus employé est la nifédipine, qui a un effet maximum 20 à 45 minutes après la prise et dont l'effet dure jusqu'à deux heures. Une prise sublinguale 30 minutes avant le repas est recommandée (70). En revanche, il existe des effets secondaires notables comme la survenue d'hypotension, de céphalées et de vertiges chez environ 30% des patients (68). Il existe une étude comparative entre le dinitrate d'isosorbide et la nifédipine, sur la réduction de pression du SIO, avec une meilleure réduction de pression pour le dérivé nitré (65%) sur 7 patients, comparé à la nifédipine (49%) sur 9 patients (70).

Le sildénafil est un bloqueur de la 5-phosphodiesterase qui dégrade l'oxyde nitrique, et stimule la cGMP entraînant une relaxation des cellules musculaires lisses. Il diminue la

pression du SIO et les contractions de l'œsophage distal chez des volontaires sains et des patients ayant une achalasie (71,72). En revanche, les effets secondaires de ce traitement sont limitants.

En ce qui concerne les traitements symptomatiques, les antidépresseurs ont été testés comme traitement des douleurs thoraciques. Une étude qui comportait 22 patients avec un trouble moteur œsophagien a montré une efficacité de l'imipramine sur les douleurs thoraciques par effet antalgique sur la sensibilité viscérale (73). Dans la pratique clinique, environ 30 à 40 % des patients répondent au traitement.

8. Traitements endoscopiques

A. Injection de toxine botulique

Plusieurs études ont évaluées l'efficacité d'une injection de toxine botulique dans le sphincter inférieur de l'œsophage au cours d'une endoscopie. Le Botox est un inhibiteur présynaptique de la libération d'acétylcholine. Cela provoque une paralysie à court terme du muscle en bloquant la stimulation cholinergique du SIO. Cependant il n'y a pas d'effet sur le long terme au niveau du SIO (74).

Pasrischa et al (75) ont évalué en 1995, l'utilisation du Botox dans un essai contrôlé randomisé qui a montré une réduction de pression du SIO de 33% chez les patients dans le groupe Botox contre 12 % dans le groupe placebo. Cette réduction peut être suffisante dans certains cas pour permettre la vidange de l'œsophage.

Le principal avantage de l'injection de toxine botulique est la simplicité du geste et le faible taux de complications graves. On injecte 80 à 100 UI de toxine botulique en quatre quadrants juste au dessus de la jonction œsogastrique à l'aide d'une aiguille à sclérose.

La toxine est habituellement diluée dans une solution saline. Des doses supérieures à 100 UI n'ont pas démontré plus d'efficacité (76). Le taux de succès à 12 mois varie de 35 à 41 %. Bien que le taux de réponse initial à un mois soit élevé (>75%), l'effet se dissipe dans le temps et la répétition des injections est souvent nécessaire (77). En effet, environ 50% des patients rechutent à 6 mois et nécessitent des traitements répétés (78).

Le taux de réponse à deux ans est d'environ 3% (79). Les facteurs associés à une réponse prolongée sont l'âge (plus le sujet est âgé et meilleure sera la réponse), et un tracé manométrique retrouvant une achalasie de type II (4).

Moins de 20 % des patients répondent à une seconde injection de toxine botulique.

En ce qui concerne les effets secondaires immédiats, environ 16 à 25% des patients présentent des douleurs thoraciques suite à l'injection. D'autres événements plus rares sont à retenir comme la survenue d'une médiastinite et les réactions allergiques au produit. En outre, il existe des preuves que l'injection de toxine botulique dans le SIO peut augmenter la difficulté d'une éventuelle myotomie chirurgicale ultérieure(80).

Compte tenu de ces limites, l'utilisation de la toxine botulique est réservée aux cas où le traitement endoscopique par dilatation ou la myotomie chirurgicale ne sont pas appropriées en raison de risques inhérents au patient.

Cinq essais randomisés comparant l'injection de toxine botulique à la dilatation pneumatique endoscopique (81-85) et un essai comparant la toxine botulique à la myotomie chirurgicale (85) ont retrouvé un taux d'amélioration des symptômes initiaux, notamment de dysphagie, similaire entre les différents traitements, mais une perte d'efficacité rapide dans à 6-12 mois chez les patients traités par toxine.

En pratique, cette technique est utilisée dans les centres experts chez les sujets âgés ou présentant un risque anesthésique élevé.

B. Les dilatations pneumatiques

a. Protocole

La dilatation pneumatique se fait par voie endoscopique. L'utilisation de bougie de Savary ou de ballons standards n'est pas assez efficace. Le dilatateur le plus couramment employé est un ballon non radio opaque, en polyéthylène, avec différents diamètres, appelé ballon Rigiflex commercialisé par Boston Scientific®. Ce ballon est disponible en trois diamètres (30, 35, 40 mm) et est gonflé à l'air à l'aide d'un manomètre. En comparaison, la taille maximum d'un ballon standard est de 20 mm. La procédure se réalise sous contrôle radioscopique et toujours sous anesthésie générale. Une intubation trachéale est faite dans de nombreux centres compte tenu du risque d'inhalation lié à la stase œsophagienne qui doit être prévenue par une aspiration préalable. Dans le cas où l'endoscopie est réalisée sans intubation, le patient est placé sur le côté gauche. Le ballon est monté sur un fil guide, placé préalablement au cours d'une endoscopie. Le positionnement du ballon en regard de la jonction œsogastrique est très important. La pression requise est entre 8 et 10 psi pendant 15 à 60 secondes. L'objectif est la distension du SIO pour dilacerer le muscle circulaire. En théorie, au début de la distension, une encoche est visible au niveau du cardia en scopie puis disparaît à mesure que la dilatation est efficace. Bien qu'il s'agisse d'une procédure ancienne, elle n'est pas standardisée. Aucune société savante en endoscopie ou en motricité œsophagienne, n'a publié de recommandation pratique sur la dilatation au ballonnet.

Le geste peut se faire en ambulatoire avec une période de surveillance de 2 à 6 heures. Ces derniers doivent être informés de consulter rapidement en cas de douleur thoracique, avec ou sans fièvre, à la sortie d'hospitalisation. En effet la survenue de ces symptômes doit faire craindre une perforation et amener à réaliser un scanner

thoracique ou un transit œsophagien utilisant de la gastrograffine en urgence. Un point important est qu'une dilatation pneumatique, doit être proposée aux patients capables de supporter une intervention chirurgicale en cas de perforation au cours du geste. Il faut donc réaliser le geste dans une structure comportant une équipe chirurgicale pouvant intervenir en cas de perforation (86).

Le protocole de dilatation recommandé consiste à augmenter progressivement la taille du ballon entre les séances en commençant par 30mm (87). Les séances de dilatation sont espacées de deux à quatre semaines, et sont basées sur l'amélioration clinique et le score d'Eckardt (45,88). Une étude randomisée sur 22 patients a comparé l'utilisation initiale des ballons 30 mm ou 35 mm pendant 15 ou 60 secondes, chez des patients présentant une achalasie non traitée auparavant. La dilatation initiale à 30mm pendant 15 secondes est aussi efficace que la stratégie plus agressive(88). L'utilisation du ballon à 35 mm est préférée uniquement en cas de dilatation antérieure ou chez les patients ayant déjà subi une myotomie de Heller.

Une revue de la littérature comportant 24 études évaluant la dilatation pneumatique, avec 1144 patients, a retrouvé des taux de réponses cliniques de 74%, 86% et 90 % avec un suivi moyen de 1,6 ans avec des dilatations respectives de 30, 35, 40 mm. Après 4 à 6 ans, plus d'un tiers des patients rechutent(89).

b. Stratégies thérapeutiques

La stratégie de dilatation doit définir le nombre de dilatation à réaliser et la fréquence des dilatations. Les études réalisant une seule dilatation pneumatique retrouvent un taux de réponse de 62% à 6 mois et 28% à 6 ans, alors que la stratégie de dilatations répétées montre un taux d'amélioration des symptômes de 90 % à 6 mois et de 44% à 6

ans. Dans une étude rétrospective européenne, la stratégie de dilatations répétées retrouve un taux de réduction de la PRI (<15mmHg) de 78-85% à 3 ans. De plus, il a été montré qu'une rémission à long terme est possible chez presque tous les patients traités par dilatation pneumatique en suivant une stratégie de dilatation « à la demande » basée sur la récurrence des symptômes et sur le score de Eckardt. En effet, l'étude bordelaise rétrospective conduite en 2005, incluant des patients présentant une achalasie traitée par dilatation pneumatique jusqu'à rémission et de façon épisodique en fonction des récurrences cliniques retrouve un taux de rémission clinique de 96,8% à 5 ans et 93,4% à 10 ans (3).

Au total, deux options thérapeutiques sont possibles :

- soit un traitement à la demande en débutant à 30 mm puis toutes les 2, à 3 semaines jusqu'à atteindre une rémission clinique mesurée par le score d'Eckardt ≤ 3 . Le nombre de dilatation maximum avant de considérer le patient en échec étant de 5. Après une première série de dilatation les patients sont revus à 2 mois puis tous les 6 mois en consultation. Une nouvelle dilatation endoscopique est proposée si le score d'Eckardt est supérieur à 3 ou que l'un des items individuels du score est supérieur ou égal à 2. Si les symptômes réapparaissent entre les consultations, les patients doivent recontacter l'équipe d'endoscopistes pour programmer une nouvelle dilatation.

- soit un protocole de dilatations successives avec contrôle manométrique au décours immédiat jusqu'à obtenir une pression résiduelle du SIO entre 10 et 15 mmHg.

Un protocole de dilatation a été proposé par Boeckxstaens et al. (90) et consiste en une première séance avec un ballonnet à 30 mm : 1 minute à 5 psi, puis pendant 1 minute à 8 psi. La deuxième séance est systématique à 35 mm entre 1 et 3 semaines après la première. Puis une troisième séance est réalisée à 40 mm si quatre semaines plus tard le score d'Eckardt est strictement supérieur à 3.

c. Contre indications

Les contre-indications sont les comorbidités cardiovasculaires ou autres qui empêcheraient une anesthésie générale et une éventuelle chirurgie si une perforation survenait au cours du geste. En revanche, la dilatation pneumatique peut être réalisée sans réserve après une myotomie chirurgicale de Heller (91). Environ 33% des patients ont des complications mineures liées à la dilatation, comme l'apparition de douleur thoracique, un saignement digestif, une fièvre transitoire, un hématome œsophagien et une pneumopathie d'inhalation.

d. Complications

La complication la plus grave est la perforation œsophagienne et survient en moyenne chez 1,9 % des patients lorsque la dilatation est réalisée par un endoscopiste expérimenté (92,93). Tous les patients doivent être informés du risque de perforation. La prise en charge rapide de la perforation est très importante, même si nous n'avons pas de facteurs pouvant prédire la survenue d'une perforation. Néanmoins, elle survient le plus souvent lors de la première dilatation, due à un mauvais positionnement du ballon. Une étude Européenne rapporte plus de perforation chez les sujets âgés et lorsque la première dilatation est réalisée avec un ballon de 35 mm.

Si la perforation est minime, la prise en charge conservative consiste au placement d'une prothèse œsophagienne, en laissant le patient à jeun avec une nutrition parentérale et la mise sous antibiotiques, cela pendant quelques jours (94). La chirurgie par thoracotomie est réservée aux perforations larges avec un passage massif de sécrétions au niveau du médiastin, celle ci est nécessaire dans environ 50 % des perforations.

Une deuxième complication assez fréquente est le reflux gastro-oesophagien (RGO) qui peut survenir après dilatation chez 15 à 35 % des patients. La récurrence d'une dysphagie chez un patient dilaté doit éliminer en premier lieu une sténose peptique liée au RGO. Un traitement par IPP est recommandé chez les patients présentant un RGO post dilatation.

e. Facteurs influençant l'efficacité des dilatations

Les facteurs de rechute identifiés sont l'âge (< 40 ans), le sexe masculin, le fait d'avoir réalisé une seule séance de dilatation à 30 mm, une pression de repos du SIO après traitement >10-15mmHg en manométrie standard et une « mauvaise » vidange œsophagienne lors du transit œsophagien (95)(96). De même le fait d'avoir une encoche persistante en radioscopie lors de la dilatation est un facteur de rechute après dilatation. En 2008, Pandolfino et al. définissent la classification de Chicago et ils suggèrent que la réponse au traitement endoscopique varie fortement en fonction du sous type manométrique. Par la suite, une étude prospective randomisée européenne incluant 176 patients a comparé la réponse au traitement par dilatation endoscopique et myotomie chirurgicale selon le sous type d'achalasia (43). Après un suivi minimum de deux ans, le taux de réponse tous traitements confondus est meilleur chez les patients présentant une achalasia de type II comparé au type I (96% contre 81% $p < 0.01$) et au type III (66% $p < 0.001$). Le taux de réponse était significativement meilleur chez les patients dilatés que ceux traités par myotomie chirurgicale (100% vs 93%; $P < .05$) pour le sous type II d'achalasia selon la classification de Chicago. En revanche, la myotomie chirurgicale donne de meilleurs taux de réponse chez les patients présentant une achalasia de type III comparé à la dilatation pneumatique (86% vs 40%; $P = 0.12$), mais cette différence n'est pas significative. Le type I semble donner des taux de réponse similaires entre

respectivement la myotomie chirurgicale et la dilatation pneumatique (81% vs 85%; P = 0.84).

L'achalasia de type II semble donc mieux répondre au traitement par dilatation pneumatique.

Enfin, une étude récente de Rohof et al (53) a montré l'impact de la mesure de la distension de la JOG comme facteur prédictif de réponse au traitement. Cette mesure est faite par endoscopie grâce à une sonde commercialisée par Crospen (EndoFlip®). La distension de la JOG est corrélée à la vidange de l'œsophage ($r = -0.72$; $p < .01$) et la réponse clinique ($r = 0.61$; $p < 0.01$).

C. Myotomie endoscopique (POEM)

La myotomie par voie endoscopique (POEM pour "per-oral endoscopic myotomy") est une technique récente décrite en 2010 par Inoue et al. (5). Cette technique est concomitante au développement de la dissection sous muqueuse et consiste en l'injection sous muqueuse de sérum physiologique au niveau du tiers moyen de l'œsophage puis à sectionner la couche musculaire interne qui est responsable de la contracture et de la mauvaise relaxation. L'endoscopiste crée un tunnel sous-muqueux sur 12 cm pour atteindre le SIO et dissèque les fibres musculaires circulaires internes sur 7 cm au niveau œsophagien et sur 2 cm de longueur en dessous de la jonction œsogastrique. Puis il ferme « la porte d'entrée » où a été réalisée l'incision muqueuse par des clips. La durée moyenne de la procédure varie entre 90 et 120 minutes selon les opérateurs.

La première étude ayant évalué la technique à été publiée en 2010 et comportait 43 patients présentant une achalasia de tous types (97). On observe une diminution

moyenne de la PRI de 52.1mmHg avant la procédure à 18.8mmHg après POEM ($p<0.0001$). De plus l'étude montre une efficacité clinique sur tous les types d'achalasia avec un score de dysphagie noté par échelle visuelle analogique (EVA), passant de 10 à 1.3 ($p<0.0003$). Des études ultérieures prospectives de 11 à 18 patients ont confirmé le taux de réussite élevé avec cette technique allant de 89 à 100 %, et cela même après dilatation pneumatique (98–101). Cependant le suivi médian est court dans ces études : environ 6 mois. La durée moyenne de la technique POEM était d'environ 2 heures, et la hauteur moyenne de la myotomie d'environ 10 cm. Enfin, chez plus de la moitié des patients il y avait une visualisation du péritoine ou du médiastin sans que cela n'entraîne de complications infectieuses majeures.

La POEM a été également évalué par Sharata et al. (102) chez 12 patients présentant une achalasia réfractaire, ayant reçu des injections de toxine botulique ou après dilatations pneumatiques. Le score d'Eckardt chez ces patients passe de 5 initialement à 1 après la procédure. En comparaison aux 28 patients non traités préalablement inclus dans l'étude, il n'y avait pas de différence sur la durée de la procédure ou les complications per-opératoires.

La technique POEM à été réalisée dans très peu de centres après myotomie chirurgicale et il semble qu'il y ait plus de difficultés techniques et de complications (103).

Les contres indications du geste sont les comorbidités pulmonaires sévères, les troubles de coagulations et une atteinte muqueuse œsophagienne ultérieure, comme une résection endoscopique, la radiofréquence ou la radiothérapie. L'utilisation d'une insufflation de dioxyde de carbone est préférée pour réduire le risque de d'emphysème et de complication d'un pneumopéritoine.

Dans la première étude publiée par Inoue et al. (5), sur les 17 patients de l'étude, un pneumopéritoine a été exsufflé en per opératoire, 3 brèches dans la couche musculaire

externe ont été asymptomatiques et un pneumomédiastin de moins de 5 mm asymptomatique a été retrouvé chez tous les patients.

Une importante série de 119 patients par Ren et al. (104) a retrouvé 55.5 % de cas d'emphysème sous cutané post procédure et 29.4 % d'emphysème médiastinal, mais les procédures étaient réalisées sous air. Sur 8 études comportant au total 94 patients (98,99,101,105–109), on retrouve 6 cas de perforation au niveau de la JOG, traitées endoscopiquement par pose de clips. Enfin la fermeture de l'incision muqueuse réalisée initialement peut être parfois compliquée et nécessite d'intervenir une deuxième fois ou même d'utiliser des clips plus large type Ovesco® (OTSC) (101,110).

Une des complications notables de cette technique est la survenue d'un reflux gastro œsophagien, lié au fait qu'aucun montage anti reflux n'est réalisé. L'incidence du RGO post procédure peut aller jusqu'à 46 % des patients (100). L'étude de Von Renteln et al. (101) a retrouvé un taux de RGO élevé à 37 % avec 29 % des patients qui nécessitent un traitement d'entretien par inhibiteur de la pompe à proton (IPP). De plus il a été démontré que 20 % des patients à 3 mois du traitement ont une exposition acide anormale mesurée par PHmétrie (98).

Une courbe d'apprentissage d'au moins 20 cas à été proposée pour un endoscopiste expérimenté (111).

D. Prothèse œsophagienne temporaire

Une équipe chinoise a rapporté les résultats d'une étude randomisée comparant la mise en place d'une prothèse œsophagienne couverte temporaire (20, 25 ou 30 mm de diamètre) laissée en place 5 à 7 jours à une dilatation pneumatique (28, 30 et 32 mm) (112). Selon ces auteurs, la mise en place d'une prothèse de 30 mm permettait d'obtenir

une rémission à 10 ans chez 83 % des patients traités par une prothèse de 30 mm contre 0 % dans les groupes dilatation et prothèse de 20 mm et 26 % dans le groupe prothèse de 25 mm. La réponse était définie par des critères cliniques, manométriques (pression de repos du SIO) et radiologiques.

Une autre étude de Zeng et al. (113), ayant placé des prothèses couvertes chez 59 patients présentant une achalasie, avec une évaluation clinique jusqu'à 36 mois après la pose et manométrie à un mois. La PRI passe de 51.4mmHg de moyenne avant traitement à 20.9mmHg à un mois après la mise en place de la prothèse ($p < 0.01$). Le taux de rémission clinique à 12 mois était de 81.8%, à 24 mois de 69.1 % et à 36 mois de 49.1 %. Ils ont recensé quatre migrations de prothèse et environ 25% des patients se plaignent de douleur rétrosternales.

9. Traitement chirurgical

A. Myotomie de Heller

La myotomie de la couche musculaire distale œsophagienne et du SIO par voie chirurgicale a été décrite pour la première fois en 1913 par le chirurgien allemand, Ernst Heller. Il s'agit d'une myotomie longitudinale antérieure débutant sur la grosse tubérosité gastrique et remontant sur au moins 6 cm d'œsophage. Dans la plupart des équipes, la myotomie est réalisée sur une calibration de l'œsophage, soit par un tube de Faucher, ou par un endoscope, après repérage des nerfs vagues et section du cercle péri-cardial à gauche du nerf vague antérieur. L'absence d'effraction muqueuse est contrôlée par un test au bleu de méthylène. L'orifice hiatal est reconstitué par une myorrhaphie des

piliers du diaphragme. Depuis la description de la technique, quelques modifications ont été apportées, notamment le fait de sectionner les fibres musculaires du cardia uniquement sur la partie antérieure et l'association à une fundoplicature pour diminuer le risque de RGO. Pellegrini et al. (114) ont décrit une technique par thoracoscopie pour aborder le cardia mais il s'avère que la laparoscopie décrite en 1991 par Shimi et al. (115) offre une meilleure visualisation des couches musculaires de l'œsophage distal et de l'estomac, résultant en une chirurgie plus courte avec de meilleurs résultats. La durée opératoire moyenne varie de 114 à 216 minutes et le risque de conversion entre 0 à 13 % souvent lié à une plaie muqueuse ou une hémorragie.

Les études comparant les différentes techniques chirurgicales ne sont pas homogènes en termes de durée de suivi ou de définition du succès. L'ensemble de la littérature disponible est basé sur des études de cohortes prospectives ou rétrospectives, mais il n'existe pas d'étude randomisée comparant les différentes techniques d'approche du cardia. Campos et al. (78) ont réalisé une méta analyse des différents traitements chirurgicaux. Dans 13 études la myotomie est réalisée par thoracotomie avec un total de 842 patients, l'amélioration de la symptomatologie est en moyenne de 83%. Dix études ont évaluées la myotomie par laparotomie, avec un taux d'amélioration de la symptomatologie de 85 % pour 732 patients. Cette méta analyse a montré que l'amélioration des symptômes était significativement meilleure avec la technique laparoscopique qu'avec la thoracoscopie (89,3 % vs 77,6 %, $p = 0,048$). Actuellement, la procédure de choix est la voie laparoscopique. De plus l'incidence du RGO est diminuée en laparoscopie, lorsqu'on y associe une fundoplicature (9% vs 31%). Il existe également une amélioration significative de la survenue d'un RGO lorsqu'une fundoplicature est associée à la myotomie pour la laparotomie ou la thoracotomie (respectivement 28 % vs 8%, et 29% vs 14%). En revanche, l'incidence du RGO est la

même avec toutes les techniques si le geste n'est pas associé à une fundoplicature. Des résultats similaires ont été retrouvés dans une étude contrôlée randomisée en 2004 (116). Dans cette étude, une exposition acide œsophagienne anormale a été retrouvée chez 47 % des patients n'ayant pas eu de procédure anti reflux, contre 9 % des patients ayant eu une fundoplicature. En outre une analyse cout-efficacité a montré que l'association myotomie-fundoplicature était plus efficace sur le plan économique que la myotomie seule (117). Bien qu'il soit assez bien établi que l'ajout d'une fundoplicature est bénéfique sur la réduction du taux de RGO, il y a moins de données sur la technique à utiliser, soit antérieure (Dor) ou postérieure (Toupet). Une étude multicentrique contrôlée randomisée récente a comparé les deux techniques. Un taux non significativement plus élevé d'exposition acide anormale a été retrouvée après Dor (10/24, 41.7%) qu'après Toupet (4/19, 21% ; $p= 0.152$)(118). Une méta analyse de Kurian et al. incluant des études comparant les deux types de fundoplicature a retrouvé un taux de réintervention moins élevé en cas de fundoplicature partielle postérieure (Toupet) qu'en cas de fundoplicature de Dor (119). En effet, la fundoplicature antérieure a l'avantage de protéger la portion intra-abdominale de la myotomie, d'une rétraction fibreuse au contact du lobe hépatique gauche et de réduire le risque de plaie muqueuse dans les rares cas de ré intervention tardive. La réalisation d'une fundoplicature complète type Nissen, semble devoir être évitée, en raison d'un risque significativement plus élevé de dysphagie post opératoire (120). Compte tenu de la probabilité importante de RGO post myotomie, un IPP est recommandé en cas de pyrosis.

La myotomie de Heller par voie laparoscopique est une chirurgie avec un taux très faible de mortalité 0.1% (121). La complication la plus fréquente est la perforation œsophagienne ou gastrique au cours de la procédure, qui est généralement réparée

immédiatement, sans aucune conséquence. Le taux de complication global, tous types confondus est de 6.3% (122).

Le taux de succès moyen de la myotomie chirurgicale est en moyenne de 89 % à 35 mois (allant de 76 à 100% selon les études) (121). Mais ce taux de succès à 5 ans décroît, probablement en rapport avec l'évolution naturelle de la maladie, puisque selon les études il varie entre 65 et 85% (123-125). On observe la persistance d'une dysphagie dans moins de 10% des cas après myotomie de Heller-Dor (126).

Les facteurs pronostiques de succès de la chirurgie sont l'âge (<40 ans), une pression de relaxation du SIO > 30mmHg, et un œsophage sans tortuosités (117,127). De plus les patients présentant une achalasie de type II répondent mieux à la chirurgie que le type I ou III (128). Et en comparaison à la dilatation pneumatique, le type III semble mieux répondre à la chirurgie qu'à la dilatation pneumatique par voie endoscopique (43).

Les effets d'un traitement endoscopique par dilatation ou injection de toxine botulique antérieur à la chirurgie sont controversés. En effet, dans plusieurs études, il est montré que les dilatations pneumatiques peuvent entraver une myotomie de Heller ultérieure, et augmenter le risque de perforation per opératoires (123)(129,130). Alors qu'une étude de Portale et al. (131) comportant 248 patients a montré que seul les patients ayant reçu des injections de toxines botuliques au préalable, avaient des résultats moins bons lors de la chirurgie.

La récurrence des symptômes, si elle survient, apparaît 12 à 18 mois après la chirurgie par une dysphagie et peut être due à une myotomie incomplète, une cicatrisation tardive ou une fundoplicature trop serrée (132). Cette récurrence peut être traitée par dilatation pneumatique ou une nouvelle myotomie chirurgicale si les traitements endoscopiques ont échoué (132).

B. Oesophagectomie

Malgré l'efficacité des différents traitements endoscopiques ou de la myotomie de Heller, environ 2 à 5 % des patients ne vont pas répondre aux traitements conventionnels et développer une « phase terminale » de la maladie. Ils présentent une dilatation massive de l'œsophage avec stase, des régurgitations majeures et des lésions pré néoplasiques (133). Dans ces cas, une oesophagectomie est nécessaire pour redonner au patient une qualité de vie acceptable et éviter le risque de cancer de l'œsophage.

Un des facteurs associé à un sur-risque d'évolution vers un stade terminal de la maladie, et donc d'avoir recours à une oesophagectomie est le degré de dilatation de l'œsophage lors de la première évaluation. En effet le risque est moindre si l'œsophage est modérément dilaté, c'est à dire inférieur à 4 cm (134).

Le procédé de reconstruction post-oesophagectomie n'est pas clairement établi. La première option est la réalisation d'une anastomose oeso-gastrique après oesophagectomie partielle, mais dans ce cas le risque de reflux gastrique est majeur, surtout si l'anastomose est intra thoracique. Après oesophagectomie totale, l'anastomose sera au niveau cervical, et les complications les plus fréquemment retrouvées sont la fistule et la sténose anastomotique (51). La deuxième option est le montage colique ou coloplastie, qui nécessite trois anastomoses. Dans ce cas les complications qui peuvent survenir sont le lâchage d'une anastomose ou une sténose ischémique. Malheureusement il n'y a pas d'étude comparant les deux techniques de plastie post oesophagectomie.

Dans une revue récente incluant 295 patients ayant subi une oesophagectomie pour achalasie évoluée, évaluant le fait d'avoir un régime sans restriction après

oesophagectomie, l'objectif est atteint chez 80 % des patients, avec une médiane de suivi de 44 mois (135).

L'oesophagectomie est associée à une plus grande morbidité et mortalité (0 à 5,4%) que la myotomie de Heller. Cette procédure doit être réservée aux patients en échec des traitements conventionnels et qui sont de bons candidats à la chirurgie.

Environ 50 % des patients présentant une dysphagie post chirurgie, vont nécessiter une dilatation endoscopique (135).

10. Dilatation pneumatique versus myotomie de Heller

Actuellement en France, le choix du traitement doit se faire entre deux techniques, la myotomie chirurgicale et la dilatation pneumatique endoscopique. En effet les traitements médicamenteux sont peu efficaces, la toxine botulique a un effet transitoire et est à réserver aux patients âgés avec de lourdes comorbidités ou dans les formes atypiques. Enfin, la myotomie par voie endoscopique (POEM) est une technique en cours d'évaluation et très peu de centre la pratique à ce jour en France.

Jusqu'à récemment, la question du choix du traitement entre la dilatation endoscopique et la myotomie chirurgicale était difficile car il n'y avait pas de grande étude prospective comparant ces deux traitements. Mais les études de cohorte disponibles qui étaient toutes monocentriques, retrouvaient de meilleurs résultats pour la chirurgie.

En 2011, Boecktaens et al. (90) ont publié une étude Européenne multicentrique (5 pays différents) comparant la dilatation pneumatique à la myotomie chirurgicale de Heller. C'est un essai prospectif randomisé, incluant 201 patients, avec 95 patients dans le groupe dilatation et 106 patients dans le groupe myotomie de Heller avec fundoplicature de Dor. Le succès thérapeutique était défini par un score d'Eckardt

inférieur ou égal à 3. Avec un suivi médian de 43 mois, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux groupes avec 86 % des patients en rémission à 2 ans dans le groupe dilatation contre 90% dans le groupe chirurgie ($p=0.46$). La vidange œsophagienne et la pression du SIO étaient améliorées de façon similaire dans les deux groupes. Les auteurs ont identifié des facteurs de risques d'échec du traitement comme la présence de douleur thoracique quotidienne pré existante, une vidange œsophagienne lente (colonne mesurée à plus de 10 cm, 5 minutes après ingestion du produit), et la largeur de l'œsophage de moins de 4 cm avant traitement. Même si l'âge n'est pas un facteur prédictif de succès du traitement, les patients de moins de 40 ans, présentent plus de récurrences symptomatiques nécessitant des dilatations répétées. En ce qui concerne les complications, ils ont enregistré 4 % de perforation dans le groupe dilatation et 12 % de perforation muqueuse, réparée immédiatement dans le groupe chirurgie. Il n'y avait pas de différence significative sur la survenue d'un RGO entre les deux groupes, un an après traitement.

Une étude parue en 2006 de Lopushinsky et al (136), fournit la meilleure estimation des résultats à long terme de ces deux procédures. C'est une large étude rétrospective Canadienne incluant 1461 patients, dont 81 % ont été traités par dilatation pneumatique et 19 % par myotomie chirurgicale de Heller. Le risque cumulé d'avoir recours à un autre traitement (dilatation, myotomie ou oesophagectomie) à 1, 5 et 10 ans est respectivement de 36.8%, 56.2% et 63.5% après dilatation pneumatique, contre 16.4%, 30.3% et 37.5% après myotomie chirurgicale.

Compte tenu de sa plus faible morbidité et à la condition de suivre un protocole standardisé de dilatation, la dilatation pneumatique peut être considérée d'après ces données comme le traitement de première intention, et c'est l'option la plus souvent retenue par les patients lorsqu'on leur laisse le choix.

Une dernière étude publiée par Rohof et al. (43), ayant repris des données sur 176 patients qui ont participé à l'étude Européenne de Boeckxstaens et al., a tenté d'évaluer si un sous type d'achalasia était associé à une réponse différente au traitement par dilatation pneumatique et myotomie chirurgicale. Après un suivi minimum de 2 ans, le taux de succès de la dilatation pneumatique est significativement meilleur que la myotomie chirurgicale chez les patients présentant une achalasia de type II (100% vs 93% $p < 0.05$). En revanche, la myotomie de Heller a de meilleurs résultats dans le type III que la dilatation pneumatique (86% vs 40% $p = 0.12$). La non significativité du résultat étant due au très faible nombre de type III de l'étude (18 patients). En ce qui concerne le type I, les deux traitements ont des résultats équivalents (81% vs 85% $p = 0.84$).

Au total, le traitement par dilatation pneumatique donne de meilleurs résultats chez les patients présentant une achalasia de type II comparé à la myotomie chirurgicale.

11. Evolution de la maladie et complications

L'achalasia crée une obstruction fonctionnelle et de fait entraîne une stase alimentaire et de salive, d'autant plus si le traitement proposé n'est pas efficace. Cela entraîne une pullulation bactérienne qui, associée à la stase salivaire et alimentaire peut induire une œsophagite chronique hyperplasique, qui peut elle même évoluer vers une dysplasie et une transformation maligne de l'épithélium œsophagien (137). Le risque de cancer de l'œsophage varie selon les études jusqu'à 50 fois plus par rapport à la population générale (138-141). L'incidence annuelle est estimée à 1 cancer pour 300 patients. Une large étude prospective, publiée par Leeuwenburgh et al. (140) incluant 448 patients a retrouvé 15 patients qui ont développé un cancer de l'œsophage, soit 3.3%, avec une incidence annuelle de 0.34. Par rapport à la population générale, il existe d'après cette

étude un risque relatif estimé à 28 de développer un cancer de l'œsophage. Cette augmentation du risque est indépendante de la prise en charge.

Sur le plan histologique, il a été prouvé que le risque d'adénocarcinome est augmenté dans l'achalasia, mais de façon sensiblement moins élevé que le risque de carcinome épidermoïde. Une étude de cohorte rétrospective incluant 2896 patients suivis entre 1965 et 2003 a retrouvé une augmentation du risque de carcinome épidermoïde (IR : 11.0 IC95% : 6.0-18.4), et d'adénocarcinome (IR : 10.4 IC95% : 3.8-22.6) (142).

Le pronostic du cancer de l'œsophage sur achalasia est plus sombre, et peut être expliqué par le fait que ces cancers sont diagnostiqués à un stade avancé pour la plupart car la dysphagie est commune aux deux pathologies. La dysphagie est en plus facilement reliée à la récurrence de l'achalasia qu'à la survenue d'un cancer, ce qui entraîne un retard diagnostic (143).

Cela pose la question de la surveillance endoscopique de ces patients à la recherche d'une dysplasie ou d'un cancer œsophagien. Il n'y a pas de consensus (144) et la surveillance endoscopique est controversée pour plusieurs raisons. Tout d'abord, le taux de décès pour cancer de l'œsophage chez les patients dans un programme de surveillance, n'est pas différent de celui de la population générale (140). De plus, la détection de lésion pré ou néoplasique est difficile à réaliser car l'œsophage est souvent recouvert d'une stase alimentaire et l'épithélium a un aspect pavimenteux. Enfin le rapport coût-efficacité n'est pas élevé car l'incidence du cancer est faible et il faudrait réaliser 400 endoscopies pour détecter un cancer (145). Une critique qui peut être apportée est que dans les programmes de surveillance évalués, l'endoscopie était faite en lumière blanche et sans coloration. Avec l'introduction de l'endoscopie haute résolution et l'utilisation de Lugol, la sensibilité de détection des lésions précancéreuses a considérablement été améliorée (146). Dans une étude récente, il a été démontré que

l'utilisation de Lugol permet de détecter plus de lésions pré néoplasiques que la lumière blanche chez les patients porteurs d'une achalasie (147).

Certains experts recommandent une surveillance endoscopique après 10 ans d'évolution de la maladie. L'endoscopie sera répétée tous les 3 ans avec une coloration au Lugol de préférence (148).

Une deuxième complication, assez fréquente, chez ces patients est la pneumopathie par inhalation du contenu œsophagien dans les voies aériennes respiratoires (149). Enfin, environ 10 % des patients vont présenter un méga-œsophage qui va nécessiter une oesophagectomie (150).

12. Surveillance

L'objectif du traitement de l'achalasie est axé sur le traitement de la vidange œsophagienne par une réduction de l'obstruction engendrée au niveau de la JOG. Cela permet de d'améliorer les symptômes comme la dysphagie et la régurgitation, avec un effet plus modéré sur les douleurs thoraciques, mais également de diminuer le risque de méga-œsophage. Cependant, l'amélioration des symptômes peut se produire sans réelle amélioration de la fonction de vidange œsophagienne, ce qui expose tout de même le patient aux complications secondaires, comme le cancer de l'œsophage (151).

D'où la nécessité d'utiliser des tests fonctionnels objectifs pour contrôler la réponse au traitement. Plusieurs études ont montré que le TOGD post traitement peut prédire la réponse au traitement et la nécessité de traitements ultérieurs. Vaezi et al. (151) ont montré qu'il existe une association significative entre l'amélioration des symptômes et les résultats du TOGD. Le suivi de patients ayant une vidange incomplète de l'œsophage,

5 minutes après l'ingestion, doit donc être plus stricte, car ceux sont des patients à risque de rechute clinique.

Sur le plan manométrique, plusieurs études confirment que la pression post dilatation du SIO est un facteur prédictif de réponse au traitement. En effet, une pression post dilatation inférieure à 10mmHg, est associée à un taux de rémission plus élevé. Une étude prospective, incluant 54 patients dilatés pour achalasia, a montré qu'une pression du SIO post traitement basse est significativement associée à une rémission à 10 ans (100% vs 23%) (45). Plus récemment, Hulselmans et al. ont montré que 66% des patients ayant une pression de repos du SIO post traitement à moins de 15mmHg, était en rémission à 6 ans (95).

Enfin, une étude de Rohof et al. (53) a montré que la distensibilité de la JOG, mesurée par le système Endoflip® est associée à une bonne vidange œsophagienne en TOGD.

Les patients doivent être informés que l'achalasia est une maladie chronique, avec un risque de méga œsophage et de cancer de l'œsophage, qui nécessite un suivi à vie. Le principal objectif sur le long terme est donc de réduire le risque de méga-œsophage qui est généralement utilisé pour caractériser le stade terminal de l'achalasia. Environ 10 à 15 % des patients vont avoir une dilatation progressive de l'œsophage. Et à peu près 5 % des patients nécessiteront une oesophagectomie (152). Actuellement, il n'y a pas de critère consensuel pour définir ce stade. Radiologiquement, le méga-œsophage est défini par une dilatation de plus de 6 cm. D'autres auteurs considèrent qu'une angulation œsophagienne distale ou un aspect « sigmoïde » marquent le stade terminal de la maladie (150). Malgré tout, il n'y a aucune donnée plaidant pour une surveillance régulière endoscopique (hors avis d'expert), ou pour le traitement des patients asymptomatiques qui présentent des facteurs de mauvaise réponse au traitement

comme une mauvaise vidange œsophagienne ou une pression du SIO post traitement mesurée à plus de 10 mmHg.

Plusieurs études ont évalué la nécessité de retraitement après myotomie chirurgicale. Avec un suivi moyen de 5-6 ans, environ 20 % des patients vont nécessiter un traitement supplémentaire, le plus souvent par dilatation endoscopique, mais parfois une nouvelle myotomie chirurgicale ou l'utilisation de toxine botulique (124,153).

De même, après dilatation endoscopique, et avec un suivi moyen de 5 à 7 ans, 23 à 35 % des patients nécessitent un nouveau traitement par dilatation ou plus rarement myotomie chirurgicale (3,95).

Bien que le diagnostic d'achalasia soit le plus souvent retardé, l'espérance de vie et les causes de la mort ne sont pas modifiées par rapport à la population générale. Dans une étude rétrospective incluant 253 patients et un suivi allant de 2 à 33 ans, 36 patients sont décédés au cours du suivi avec pour cinq d'entre eux, la mort reliée à l'achalasia. Dans la grande majorité, les décès étaient reliés à des causes cardio-vasculaires ou des cancers extra-œsophagiens (12).

III. Réponse au traitement par dilatation endoscopique selon le sous type d'achalasia.

1. Introduction

A. Justificatif

Le traitement de l'achalasia ne fait pas à l'heure actuelle l'objet d'un consensus. L'étiologie exacte de ce trouble moteur œsophagien n'étant pas clairement établie, le traitement proposé consiste uniquement à soulager l'obstruction fonctionnelle au niveau du sphincter inférieur de l'œsophage. Les deux principaux traitements utilisés sont la dilatation pneumatique endoscopique et la myotomie de Heller chirurgicale par voie laparoscopique. En 2008, Pandolfino et al. (1) ont défini la nouvelle classification des troubles moteurs œsophagiens avec pour l'achalasia trois sous types et ils suggèrent que la réponse au traitement endoscopique varie fortement en fonction du sous type manométrique. De plus chez des patients traités par myotomie chirurgicale, des différences d'efficacité ont été retrouvées selon le sous type d'achalasia avec respectivement 81%, 93% et 86 % de succès pour les type I, II et III (90). Récemment, l'efficacité du traitement par dilatation et celle de la myotomie chirurgicale ont été comparées dans une large étude randomisée prospective multicentrique Européenne chez des patients suivis pendant plus de 2 ans (90). Cette étude a montré que la chirurgie n'était pas supérieure aux dilatations avec des taux de succès allant de 85 à 95 % pour les deux traitements. Les auteurs ont par la suite utilisé les données de cette étude Européenne pour évaluer si le sous type manométrique apportait une indication

sur le taux de réussite en fonction du traitement proposé. Leur conclusion est la suivante : les patients qui présentent une achalasia de type II ont une meilleure réponse au traitement endoscopique et/ou chirurgical que les patients présentant une achalasia de type I ou III (43). Cependant cette étude a inclut de nombreux patients ayant eu un diagnostic d'achalasia posé sur une manométrie conventionnelle et le sous type a été extrapolé par la suite. Or nous savons que la classification de Chicago introduisant les 3 sous types d'achalasia est basée sur les données de la manométrie haute résolution.

En ce qui concerne le traitement par dilatation endoscopique, plusieurs facteurs prédictifs de réponse au traitement ont été mis en évidence : notamment la présence d'une dilatation majeure de l'œsophage avec un aspect en « sigmoïde ». De même, l'âge jeune (<40 ans), la pression de repos du SIO post traitement à plus de 10mmHg, et la présence d'une encoche persistante sur le ballon lors du contrôle radioscopique pendant la dilatation, sont des facteurs prédictifs de mauvaises réponses au traitement (96). Plus récemment, d'autres facteurs ont été mis en évidence, comme la présence de douleur thoracique quotidienne et une stase œsophagienne au TOGD (90).

Dans la pratique quotidienne, tous les patients ayant un diagnostic d'achalasia sur une manométrie œsophagienne haute résolution dans notre centre sont traités en première intention par dilatation pneumatique, cela en l'absence de recommandation qui nous inciterait à proposer un traitement plutôt qu'un autre en fonction du sous type d'achalasia et des co-morbidités du patient. Nous avons donc souhaité évaluer cette pratique et éventuellement proposer une stratégie thérapeutique.

B. Objectifs de l'étude

a. Objectif principal

L'objet de notre travail est d'évaluer la réponse au traitement par dilatation endoscopique, proposée en première intention, sur une cohorte de patients porteurs d'une achalasia diagnostiquée sur une manométrie œsophagienne haute résolution, selon le sous type défini par la classification de Chicago.

b. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont de déterminer d'autres facteurs prédictifs de réponse au traitement et d'évaluer les complications liées à la procédure de dilatation endoscopique.

2. Patients et méthodes

A. Descriptif de l'étude

Nous avons conduit une étude rétrospective et prospective, dont la période d'inclusion s'étendait de janvier 2010 à septembre 2013. Deux centres Bordelais ont participé à l'étude : la maison de santé protestante Bagatelle et le CHU Saint André.

Tous les dossiers des patients adressés au CHU Saint André à Bordeaux pour suspicion de trouble moteur œsophagien et qui bénéficiait d'une manométrie œsophagienne haute résolution ont été revus. Dès lors qu'un diagnostic d'achalasia était posé, le patient était éligible à l'étude.

B. Critères d'inclusions et d'exclusions

Les critères d'inclusion de l'étude sont les suivants : patient âgé de plus de 18 ans, avec un diagnostic d'achalasia posé sur une manométrie œsophagienne haute résolution, chez qui un traitement par dilatation pneumatique endoscopique a été proposé en première intention.

Les patients étaient exclus s'ils avaient eu un traitement antérieur par dilatation pneumatique ou une myotomie chirurgicale et si le diagnostic initial était porté sur une manométrie œsophagienne conventionnelle. De plus, n'était retenu que les patients traités à l'hôpital Saint André ou à Bagatelle.

C. Recueil de données

Le recueil de données a été fait pour une partie des patients de manière rétrospective. Les patients inclus à partir d'octobre 2011 ont été suivis et le recueil de données a été prospectif. La date de début du suivi était celle de la réalisation de la première manométrie œsophagienne haute résolution.

Les données suivantes ont été recueillies : la date de naissance, le sexe, les informations cliniques, le score d'Eckardt initial (le jour de la première consultation pour manométrie œsophagienne), ainsi que les différents items du score, et enfin les données manométriques (PRI, ICD).

Le type d'achalasia était noté pour chaque patient et chaque tracé de manométrie a été revu par un opérateur expérimenté (FZ).

Les données concernant l'endoscopie étaient les suivantes : la présence d'une stase œsophagienne, d'un ressaut au passage de l'endoscope, le diamètre de dilatation

maximal, le nombre total de dilatation et la survenue d'une complication au cours ou au décours du geste.

D. Manométrie œsophagienne haute résolution

Lors de la manométrie œsophagienne haute résolution, les pressions sont mesurées au moyen de capteurs solides (systèmes commercialisés par Sierra/Given®). Vingt et un capteurs de pression sont répartis tous les centimètres sur un cathéter introduit dans l'œsophage par voie trans-nasale, après anesthésie locale. Le sphincter supérieur de l'œsophage et la JOG sont identifiés comme 2 zones de haute pression. Il est demandé au patient de réaliser une inspiration profonde en début d'examen afin de localiser la JOG. Lors de cette manœuvre, la contraction diaphragmatique est repérée grâce à une augmentation de pression localisée au niveau de la JOG, la pression diminue dans l'œsophage intra-thoracique et augmente dans l'estomac intra-abdominal.

L'enregistrement est réalisé en position allongée. Il débute par une période basale au cours de laquelle il est demandé au patient de ne pas déglutir. Cette période dure au moins 30 secondes afin d'étudier la morphologie et la pression de repos de la JOG. Ensuite sont réalisées 10 déglutitions de 5 ml d'eau toujours en position couchée. Des déglutitions en position assise, des déglutitions de solides et des déglutitions rapides d'un plus grand volume (200 ml d'eau) peuvent également être réalisées.

Sur chaque déglutition, il est possible d'analyser : la relaxation du sphincter supérieur de l'œsophage, la contraction du corps œsophagien et la relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage. Cette contraction du corps œsophagien est clairement mise en évidence

par le tracé de couleur correspondant au contour isobarique, qui fournit une représentation continue de la pression.

L'achalasia est diagnostiquée par une pression de relaxation intégrée (PRI) supérieure à la normale, la valeur étant prédéfinie pour chaque sous type (>10mmHg pour les types I, > 15mmHg pour les types II, > 17mmHg pour les types III) (63). Il s'y associe une contraction absente ou anormale : le type 1 est caractérisé par une absence de contraction et de pressurisation, l'achalasia de type 2 par des contractions absentes et une pressurisation pan-œsophagienne dans plus de 20 % des déglutitions et l'achalasia de type 3 par des ondes prématurées pour au moins 20 % des déglutitions ou fragments de contraction distale (1).

E. Dilatation pneumatique et protocole de dilatation itérative

Toutes les procédures ont été réalisées sous anesthésie générale, avec une période de jeûne d'au moins 8 heures avant le geste. Les dilatations étaient réalisées sous anesthésie au Propofol, et lorsqu'une stase œsophagienne était suspectée, une intubation oro-trachéale était systématiquement réalisée pour éviter une inhalation pulmonaire. Les dilatations endoscopiques se faisaient en ambulatoire si possible. Dans le cas contraire, une hospitalisation était systématiquement proposée.

Les dilatations endoscopiques se font avec un ballon de dilatation Medi-globe®. En premier lieu, une endoscopie haute est réalisée, ce qui permet d'évaluer la présence d'une stase œsophagienne, et d'un ressaut au passage de l'endoscope dans l'estomac. Un fil guide est alors placé dans l'estomac, puis l'endoscope est retiré et le ballon dilateur est monté sur le fil guide. Le ballon est positionné de part et d'autre de la jonction

œsogastrique sous contrôle radioscopique et ensuite gonflé à 3 reprises pendant 30 secondes à une pression allant de 8 à 10 psi.

La première dilatation est toujours réalisée avec un ballon de 30 mm de diamètre. Si nécessaire, les dilatations suivantes sont réalisées avec un ballon de diamètre progressivement croissant, soit 35 et 40 mm au maximum. Toute la procédure est réalisée sous contrôle radioscopique et nous ne réalisons pas d'endoscopie de contrôle après la dilatation.

Lors de la première série, les dilatations étaient espacées de 2 à 3 semaines et cela jusqu'à atteindre la rémission clinique. Le nombre maximum de dilatation prédéfini était de 5 lors de cette première série. Si la rémission clinique n'était pas atteinte après 4 ou 5 procédures, les dilatations étaient considérées comme un échec et les patients ont été orientés vers un chirurgien digestif pour une prise en charge chirurgicale par myotomie de Heller.

Pour les patients en rémission, des consultations étaient prévues à 2 et 6 mois, puis tous les 6 mois. A chaque consultation, le score d'Eckardt était calculé et une nouvelle dilatation était proposée si le score était supérieur à 3 ou si un item était coté à 2 ou plus. Les patients devaient nous contacter durant l'intervalle s'ils observaient une récurrence des symptômes nécessitant une nouvelle dilatation.

En cas de rechute, une deuxième série de dilatation était donc réalisée selon le même protocole, soit une dilatation toutes les 2 à 3 semaines avec au maximum 5 dilatations jusqu'à rémission clinique. La deuxième session débutait avec la dernière taille de dilateur utilisé au cours de la première session, et cela quelque soit le temps passé en rémission.

Par la suite, si pendant le suivi les symptômes récidivaient, une nouvelle série de dilatation était proposée aussi souvent que nécessaire.

Chaque session de dilatation comprenait un nombre de dilatation allant de 1 à 5, nécessaires pour atteindre la rémission clinique.

F. Evaluation clinique

Lors de la première consultation, et à toutes les consultations post traitement, les symptômes ont été évalués selon le score d'Eckardt (45). Ce score inclut 4 items : la dysphagie, les régurgitations, la présence de douleur thoracique et la perte de poids. Chacun des 3 premiers items est coté de 0 à 3, avec 0 = pas de symptômes, 1 = symptômes occasionnels, 2 = symptômes quotidiens, 3 = symptômes survenant à chaque repas. La perte de poids, dernier item de ce score, est coté également de 0 à 3, avec 0 = pas de perte de poids, 1 = perte de moins de 5 kilos strictement, 2 = perte de poids allant de 5 à 10 kilos et 3 = perte de plus de 10 kilos.

Le critère de jugement principal était la rémission clinique défini comme un score d'Eckardt total inférieur ou égal à 3 et aucun item du score supérieur ou égal à 2.

Un score d'Eckardt à plus de 3 strictement, définissait une récurrence chez un patient préalablement considéré en rémission clinique.

Deux évaluations cliniques ont été relevées pour tous les patients : le score d'Eckardt après la première série de dilatation et le score d'Eckardt final qui a été coté pour tous les patients à la fin du suivi, par un appel téléphonique en Février 2014.

La durée de suivi a été calculée à partir de la date de la première manométrie œsophagienne, jusqu'à l'évaluation finale téléphonique. Pour la plupart des patients nous avons uniquement les données de la manométrie initiale, car une manométrie post dilatation n'a pas été réalisée chez tous les patients.

Un reflux gastro-œsophagien (RGO) a été recherché et était diagnostiqué par la présence de symptômes cliniques et/ou la présence d'une œsophagite. Les symptômes cliniques définissant le RGO étaient la présence d'un pyrosis et/ou de régurgitations acides. Lors de l'endoscopie, l'œsophagite a été classée selon la classification de Los Angeles : grade A avec une ou plusieurs pertes de substance muqueuse de moins de 5 mm, non confluentes entre 2 plis et le grade B avec une ou plusieurs pertes de substance de plus de 5 mm, mais non confluentes. Les grades C et D étant considérés comme des œsophagites sévères, avec pour le grade C une perte de substance confluyente entre 2 plis muqueux mais atteignant moins de 75% de la circonférence et pour le grade D, une perte de substance muqueuse de plus de 75% de la circonférence œsophagienne (154). Le critère de jugement principal (rémission clinique) a donc été évalué en Février 2014 par un appel téléphonique et si le score d'Eckardt était supérieur à 3 strictement ou si un des items était supérieur ou égal à 2, le patient était considéré en échec.

G. Analyse statistique

Les caractéristiques démographiques et cliniques des sujets ont été exprimées en moyenne \pm écart-type. Une analyse en intention de traiter a été réalisée pour tous les patients. Et en ce qui concerne l'analyse per protocole, ont été inclus uniquement les patients dont la rechute a été traitée par des dilatations répétées. Le test du Chi-2 a été utilisé pour comparer les variables qualitatives. Les variables continues sont présentées comme une moyenne (avec des intervalles de confiance à 95%) et ont été comparées à l'aide d'un test t de Student.

Les facteurs prédictifs de rémission ont été analysés par analyse univariée puis multivariée selon un modèle de régression logistique. Les données prises en compte

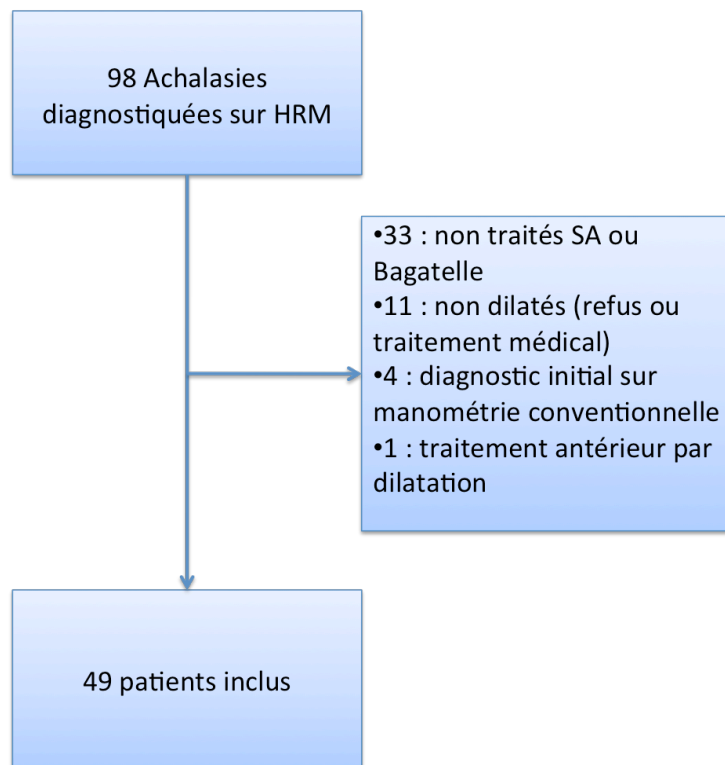
étaient : l'âge, le sexe, le score d'Eckardt total et les différents items du score, la perte de poids, la PRI, le nombre de dilatation total. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

3. Résultats

A. Patients

Entre janvier 2010 et septembre 2013, nous avons recensé 98 patients ayant eu un diagnostic d'achalasia posé sur une manométrie œsophagienne haute résolution au CHU Saint André à Bordeaux. Ces patients ont été retrouvés grâce à une base de données recensant les patients selon leur diagnostic manométrique. Parmi ces 98 patients, 33 n'ont pas été traités dans les deux centres participant à l'étude (CHU Saint André et clinique Bagatelle), 11 n'ont pas été dilatés en première intention : soit par refus du patient pour 7 d'entre eux ou dans 4 cas un traitement médical a été proposé en première intention du fait de la symptomatologie minime chez des patients âgés. Quatre patients ont été exclus car le diagnostic initial avait été posé sur une manométrie conventionnelle et la manométrie haute résolution venait confirmer le diagnostic alors que le traitement avait déjà débuté. Enfin, un patient avait été dilaté dix ans avant la réalisation de la manométrie œsophagienne haute résolution.

Figure 11 : Flow chart



Au total, 49 patients ont été inclus dans l'étude, dont 20 hommes et 29 femmes. L'âge moyen à l'inclusion était de 64,8 ans +/- 17,3 (de 18 à 91 ans). Les principales caractéristiques de la population sont représentées dans le tableau 1.

Onze patients (22,4%) présentaient une achalasia de type I, 30 (61,2%) patients une achalasia de type II et 8 (16,3%) patients une achalasia de type III. En analysant la population selon les sous types d'achalasia : il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne l'âge moyen des 3 groupes : 69,8 ans +/-16,7 pour le type I, 62,6 ans +/- 17,5 pour le type II et 66,1 ans +/- 18,1 pour le type III (p=0.45). De même il n'y avait pas de différence significative dans la répartition des sexes : 6 (54,5%) femmes et 5 (45,4%) hommes pour le type I, 18 (60%) femmes et 12 (40%) hommes pour le type II et 5 (62,5%) femmes et 3 (37,5%) hommes pour le type III (p=0.93).

En revanche il y existait une différence significative à la comparaison des scores d'Eckardt initiaux, avec un score significativement plus élevé pour les types I (6,8 +/- 1,6) comparés aux types 2 (5,7 +/- 1,5) et 3 (4,8 +/- 1,8) ($p=0.025$). Le symptôme le plus fréquemment retrouvé était la dysphagie avec 100% des patients de type I, contre 96,6 % des patients de type II et 87,5% des patients de type III ($p=0,37$). Ensuite le symptôme régurgitation avec 82% des patients de type I, 87% des patients de type II et 100% des patients de type III ($p=0,47$). Et enfin le symptôme douleur thoracique qui était beaucoup moins présent, avec 36% des patients de type I, 20 % des patients de type II et 25% des patients de type III ($p=0,55$). Pris individuellement, les items du score ne montraient pas de différence significative selon les trois sous types : pour la dysphagie, les scores moyens étaient respectivement de 2,4 ; 2,2 et 2,0 pour les type I, II et III ($p=0.5$) ; pour la régurgitation, les scores moyens étaient respectivement de 1,7 ; 1,8 et 2,0 ($p=0.89$) ; en ce qui concerne le symptôme douleur thoracique, les scores moyens étaient respectivement 0,8 ; 0,4 et 0,2 pour les types I, II et III ($p=0,45$). Et enfin en ce qui concerne le score perte de poids, les patients avec une achalasie de type I avaient un score plus élevé que les types II ou III, sans que la différence soit significative : les scores moyens étaient respectivement de 1,7 ; 1,1 et 0,6 pour les types I, II et III ($p=0,11$).

Concernant les données de la manométrie, nous avons étudié principalement la PRI. Il existait une différence entre les trois sous types : avec une PRI significativement plus élevée pour les types III que pour les types II ou I, respectivement 30,2 ; 23,1 et 16,3 mmHg ($p=0,04$).

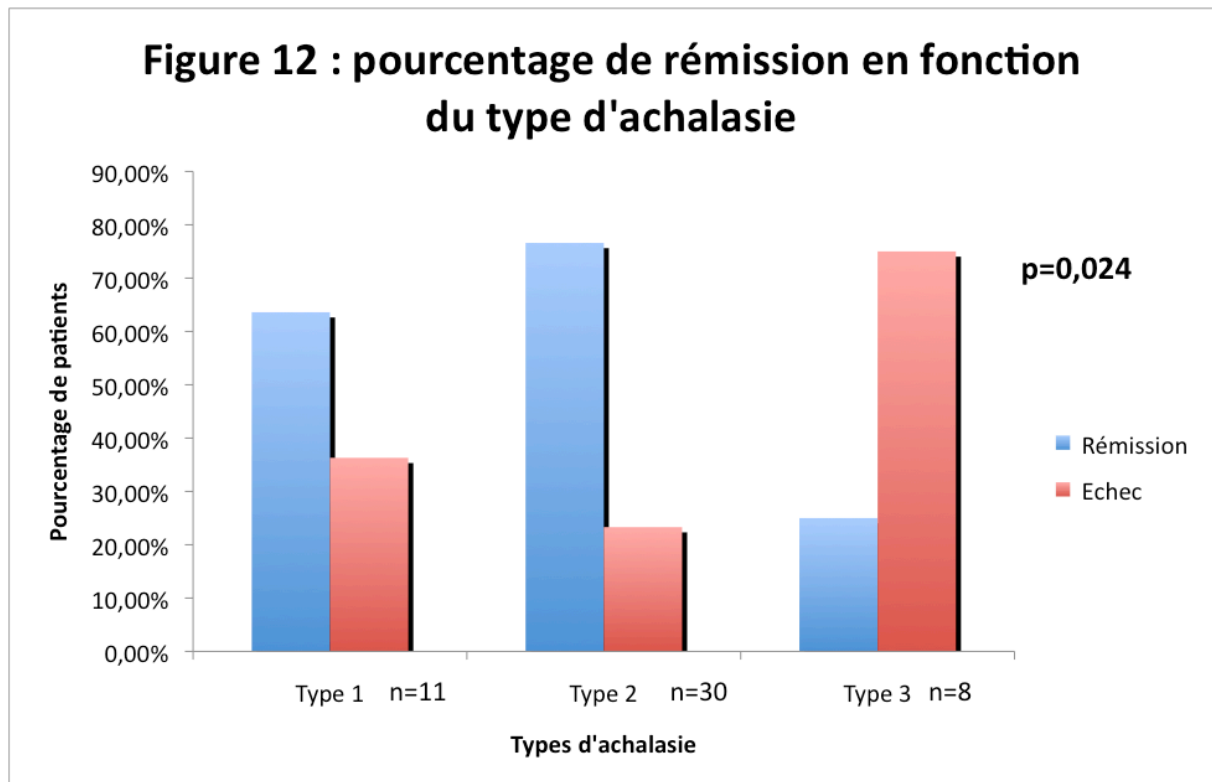
Tableau 1 : caractéristiques des patients

	Type 1	Type 2	Type 3	
Nombre	11 (22,45%)	30 (61,2%)	8 (16,3%)	
Age (moyenne)	69,8 +/- 16,7	62,6 +/- 17,5	66,1 +/- 18,1	p=0,45
Age (limite 40ans)				p=0,51
	<40 ans	0 (0%)	3 (10%)	1 (12,5%)
	>40 ans	11 (100%)	27 (90%)	7 (87,5%)
Sexe				p=0,93
	Femme	6 (54,5%)	18 (60%)	5 (62,5%)
	Homme	5 (45,4%)	12 (40%)	3 (37,5%)
Dysphagie	11 (100%)	29 (96,6%)	7 (87,5%)	p=0,37
Douleur thoracique	4 (36,3%)	6 (20%)	2 (25%)	p=0,55
Régurgitations	9 (81,8%)	26 (86,6%)	8 (100%)	p=0,47
Eckardt initial (moyenne)	6,8 +/- 1,6	5,7 +/- 1,5	4,8 +/- 1,8	p=0,025
Score dysphagie	2,4 +/- 0,6	2,2 +/- 0,8	2,0 +/- 0,9	p=0,50
Score régurgitations	1,7 +/- 1,1	1,8 +/- 0,8	2,0 +/- 0,9	p=0,89
Score douleur thoracique	0,8 +/- 1,0	0,4 +/- 0,7	0,2 +/- 0,4	p=0,45
Score perte de poids	1,7 +/- 1,1	1,1 +/- 1,1	0,6 +/- 1,0	p=0,11
IRP mmHg (moyenne)	16,3 +/- 10,1	23,1 +/- 10,9	30,2 +/- 14,9	p=0,04

B. Résultats principaux

Après un suivi médian de 27 mois (de 5 à 48 mois), les taux de rémission étaient significativement plus élevés pour les patients qui présentaient une achalasie de type II (76,6%) et de type I (63,6%) que pour les patients présentant une achalasie de type III (25%) (p=0.024) (Figure : 12). En comparaison avec le type II, le type III était associé de manière significative à un échec des dilatations (OR 9,8 ; intervalle de confiance 95% : 1,6-60,2). De même en comparant le type I au type III, ce dernier était associé à un échec des dilatations, sans que la comparaison soit statistiquement significative (OR 5,2 ;

intervalle de confiance 95% : 0.69-40). Enfin, la comparaison du type II au type I retrouve un taux d'échec plus élevé chez les types I, sans que la comparaison soit significative sur le plan statistique (OR 1,8 ; intervalle de confiance 95% : 0,42-8,3).

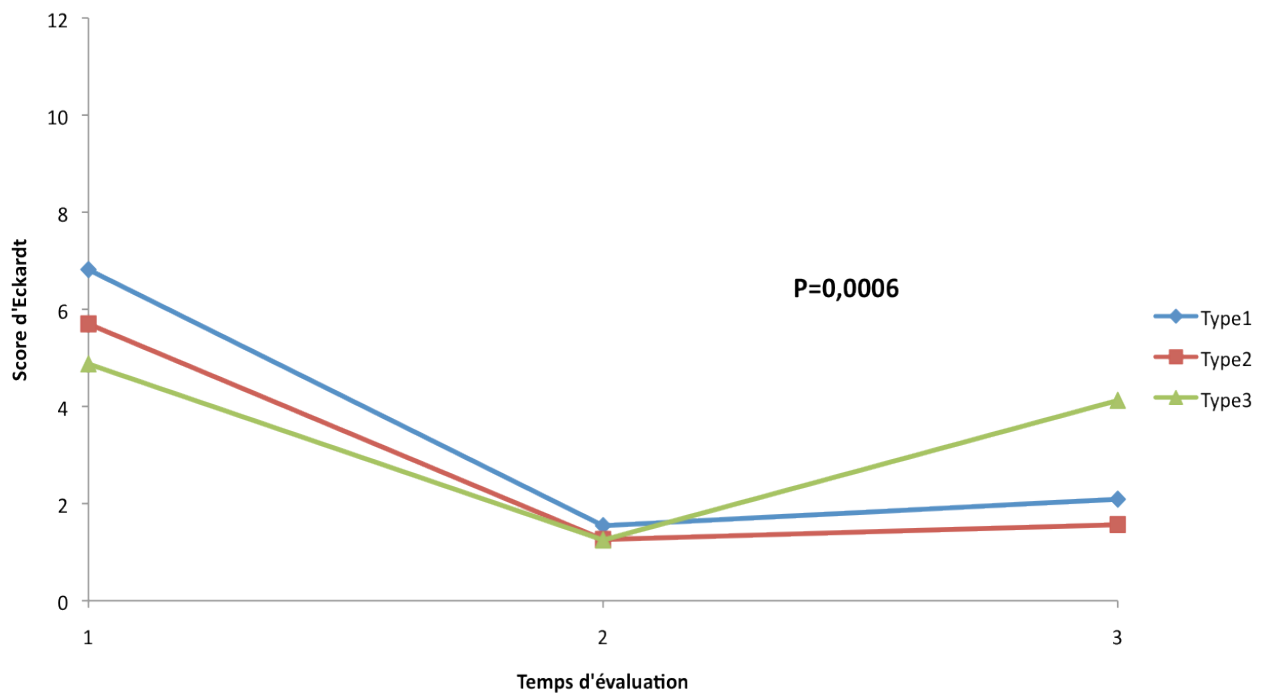


	OR	IC 95%
Type II vs I	1,8	(0,42-8,3)
Type I vs III	5,2	(0,69-40)
Type II vs III	9,8	(1,6-60,2)

Nous avons également étudié l'évolution du score d'Eckardt en fonction du temps, et cela à 3 moments bien définis : le premier temps correspondait à la valeur initiale du score d'Eckardt (au moment du diagnostic, lors de la première consultation pour manométrie). Les scores initiaux étaient respectivement de 6,8 ; 5,7 et 4,8 en moyenne

pour les types I, II et III. Le deuxième temps de calcul du score correspondait à la fin de la première série de dilatation : le score était alors de 1,5 ; 1,2 et 1,2 en moyenne pour les types I, II et III. Enfin le dernier temps correspondait à la fin du suivi ou le score a été calculé après un appel téléphonique pendant lequel le patient était interrogé sur les différents symptômes qu'il présentait au moment présent. Pour ce troisième temps, les valeurs du score étaient en moyenne de 2 ; 1,5 et 4,1 pour les types I, II et III respectivement. Il existe alors une différence significative en défaveur des types III avec statistiquement une différence significative sur l'évolution globale du score d'Eckardt : $p=0,0006$. De plus si nous étudions l'interaction directe entre les types I et II comparée au type III, il existe une différence fortement significative en défaveur du type III : $p<0,0001$ (Figure : 13).

Figure 13 : Evolution du score d'ECKARDT en fonction du temps



Par la suite nous avons complété l'analyse univariée pour tenter de mettre en évidence d'autres facteurs prédictifs d'échec des dilatations. Le tableau 2 synthétise l'analyse univariée effectuée, les facteurs étudiés étaient : l'âge, le sexe, la pression de relaxation intégrée (PRI), le score d'Eckardt initial, le nombre total de dilatation, les différents items du score et le nombre de kilos perdus. Seuls deux facteurs ressortaient dans cette analyse. Le fait d'être une femme était un facteur péjoratif de réponse au traitement (OR 0,18, intervalle de confiance 95% : 0,04-0,78 et $p=0,016$). De même le fait d'avoir un nombre élevé de dilatations était logiquement un facteur qui caractérisait les patients en échec du traitement (OR 0,27, IC95% : 0,12-0,59 et $p=0,0002$). En ce qui concerne la PRI, on remarque une tendance à une pression initiale plus élevée dans le groupe de patients en échec du traitement sans que cela soit statistiquement significatif. En effet, les patients en rémission présentaient une PRI moyenne à 21,3mmHg contre 25,2mmHg pour les patients en échec ($p=0,32$). En revanche, l'âge du patient à l'inclusion, le score d'Eckardt initial, ni le nombre de kilos perdus, ne semblent pas influencer sur la réponse au traitement par dilatation dans notre étude.

En analyse multivariée ajustée sur le type d'achalasia et le sexe, et en comparaison au type II, le type III était associé de manière significative à un échec des dilatations, avec un odd ratio qui augmente après ajustement (OR 15,4, IC 95% : 1,8-129 ; $p=0,039$). Le sexe féminin ressort à nouveau comme facteur péjoratif de réponse au traitement (OR 0,12, IC 95% : 0,02-0,70 ; $p=0,018$). De plus, comparé au type I, on retrouve une tendance à l'échec des dilatations pour les types III mais cela n'est pas statistiquement significatif (OR 6,65, IC 95% : 0,67-65,9).

Tableau 2 : analyse univariée

	Rémission	Echec	p	OR
Sexe			0,016	0,18 (0,04-0,78)
	Femme	15 (51,7%)	14 (48,28%)	
	Homme	17 (85%)	3 (15%)	
Age	69 +/- 18,3	67,5 +/- 15,7	0,97	0,99 (0,96-1,03)
IRP mmHg (moyenne)	21,3	25,2	0,32	0,97 (0,91-1,03)
Nombre dilatation total	2	3,35	0,0002	0,27 (0,12-0,59)
Eckardt initial	6	5	0,73	0,99 (0,70-1,41)
Kilos perdus	4,7	5,4	0,81	0,98 (0,89-1,07)
Score dysphagie	2,31	2,11	0,41	1,32 (0,65-2,81)
Score perte poids	1,15	1,23	0,85	0,94 (0,56-1,56)
Score régurgitations	1,87	1,76	0,54	1,14 (0,60-2,17)
Score douleur thoracique	0,43	0,64	0,45	0,72 (0,30-1,49)
Dysphagie (%)	65,96	34,04	0,64	1,93 (0,11-33,0)
Douleur thoracique (%)	33,33	66,67	0,90	1,08 (0,27-4,29)
Régurgitations (%)	37,21	62,79	0,32	0,33 (0,03-3,15)

C. Suivi

Parmi les 49 patients qui ont été dilatés en première intention, 81,6% (40 patients) ont répondu à cette première session de dilatation (Eckardt \leq 3 et chaque item $<$ 2) et 18,3% (9 patients) étaient en échec. Parmi les 9 patients en échec, 5 ont été proposés pour une myotomie de Heller d'emblée, dont 1 patient ayant un type III (12%), 1 patient ayant un type I (9%) et 3 patients ayant un type II (10%). Deux autres patients ont été traités par toxine botulique avec succès et chez deux patients le protocole de dilatation itérative a été poursuivi par refus d'autres traitements.

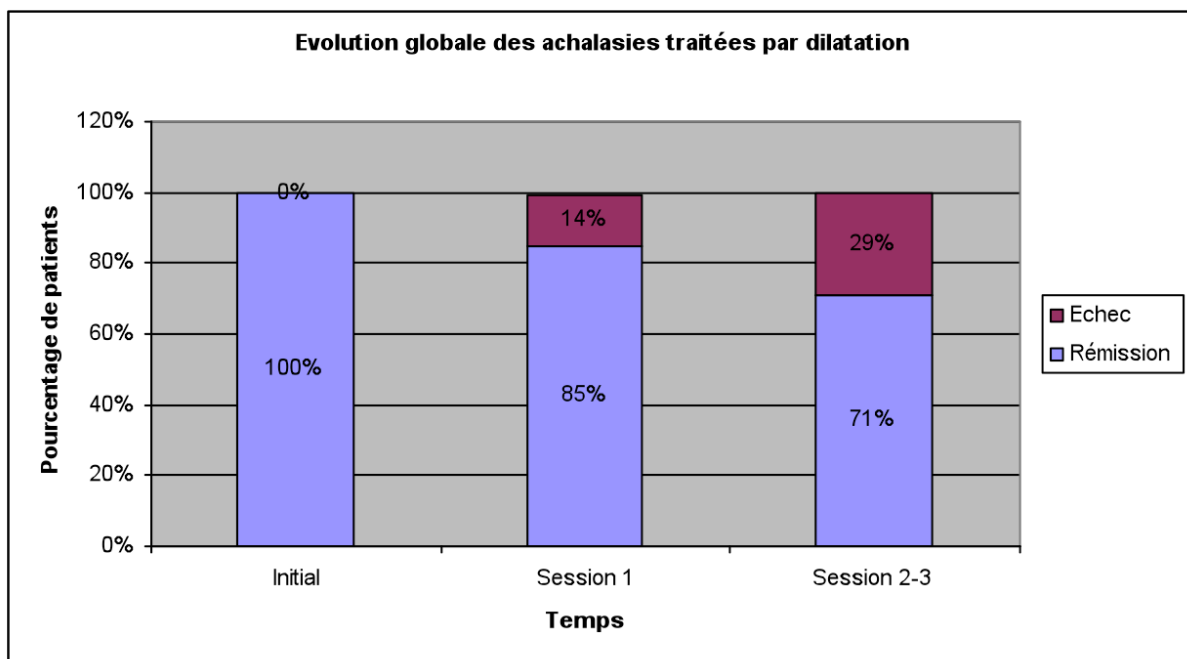
Parmi les 42 patients qui ont été suivis, 16 ont rechutés (38%) : 6 patients présentant une achalasie de type I (54%), 7 patients avec une achalasie de type II (23%) et 3 achalasia de type III (37%). Ces patients ont subi une deuxième session de dilatation avec un nombre moyen de dilatation de 1,6. Le délai de rechute était en moyenne de 11,8 mois, et le diamètre des ballons de dilatation était repris en fonction du dernier ballon utilisé lors de la première session.

Seule une patiente présentant une achalasie de type II à subi une troisième session de dilatation.

Parmi les 16 patients qui ont reçu une deuxième ou une troisième session de dilatation, 9 patients étaient en rémission à la fin du suivi soit 56 %. Deux patients ont été opérés (12%) et 5 patients (31%) étaient en échec des traitements après avoir reçus d'autres traitements comme de la toxine botulique.

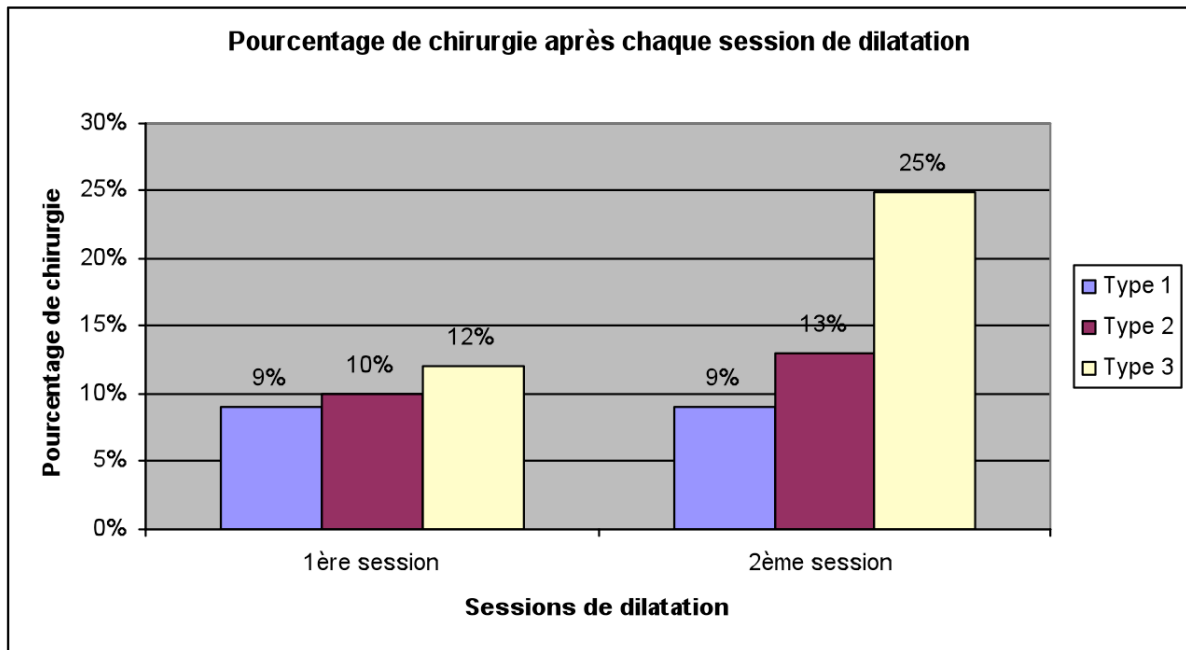
Au final, 35 patients étaient en rémission après traitement par dilatation pneumatique tous types confondus à la fin du suivi, soit 71%. (Figure : 14)

Figure 14 : Evolution globale des achalasia traitées par dilatation



A la fin du suivi, 7 patients (14%) avaient été opérés dont 1 patient qui présentait une achalasie de type I (9%), 4 patients avec une achalasie de type II (13%) et 2 patients qui présentaient une achalasie de type III (25%) (Figure : 15).

Figure 15 : Pourcentage de patients opérés en fonction du temps



L'âge moyen des patients opérés était plus jeune que ceux des patients non opérés : 58,2 contre 65,9 ans, sans que cette différence soit statistiquement significative ($p=0,13$), probablement due au faible effectif. De même en ce qui concerne la pression de relaxation intégrée, on notait une tendance à avoir une PRI plus élevée chez les patients opérés que chez les non opérés : 23 contre 16,1mmHg ($p=0,39$). Enfin, les patients opérés avaient un nombre de dilatation plus élevé que les patients non opérés : 4,7 contre 2,7 ($p=0,002$) (Tableau : 3).

Tableau 3 : comparaison chirurgie vs non opérés

	Opérés	Non opérés	p
Nombre	7	42	
Age	58,2 +/- 8,7	65,9 +/- 18,2	0,13
IRP (mmHg)	23	16,1	0,39
Nombre dilatations	4,7	2,7	0,002
Type 1	9%	91%	
Type 2	13%	87%	
Type 3	25%	75%	

D. Complications

Parmi les 49 patients de l'étude et sur toute la durée du suivi, nous n'avons pas recensé de perforation œsophagienne secondaire aux dilatations endoscopiques.

Un reflux gastro-œsophagien était présent chez 9 patients (18%) : dont 3 patients présentant une achalasia de type I (27%), 5 patients présentant une achalasia de type II (16%) et 1 patient avec une achalasia de type III (12%).

Les œsophagites ont été classées selon la classification de Los Angeles et étaient présentes chez 6 patients sur les 9 présentant un RGO avec au maximum un grade C de la classification de Los Angeles.

Enfin, un patient a présenté une pneumopathie d'inhalation après le geste.

Le résumé des complications est présenté dans le tableau suivant.

Tableau 4 : complications

	Type 1	Type 2	Type 3
Complications totales	3 (27%)	7 (23%)	1 (12%)
RGO	3 (27%)	5 (16%)	1 (12%)
Œsophagite	1 grade A (9%)	1 grade A, 1B, 2C (13%)	1 grade 1 (12%)
EBO	0	1 (3%)	0
Pneumopathie d'inhalation	0	1 (3%)	0
Perforation	0	0	0

4. Discussion

Le choix du traitement dans l'achalasia, doit être fait en fonction du sous type. Notre étude démontre clairement que l'achalasia de type III répond moins bien aux dilatations endoscopiques que l'achalasia de type II. En ce qui concerne les patients présentant une achalasia de type I, notre étude a retrouvé une tendance en faveur du type I comparé au type III, mais la différence n'était pas significative. Cela est probablement dû au faible nombre de sujets présentant une achalasia de type I inclus dans notre étude (11 patients). La répartition des sujets dans notre étude était similaire à celle de plusieurs études de cohortes d'achalasia. En effet, une étude rétrospective Française de Roman et al. (64) ayant inclus 169 patients, a retrouvé 14% d'achalasia de type I, 70% d'achalasia

de type II et 16% d'achalasia de type III. De même, dans l'étude Européenne de Rohof et al. (43), 176 patients ont été inclus : 25 % de type I, 65% de type II, et 10% de type III.

En analyse univariée, les 2 seuls facteurs qui ressortaient de manière significative étaient le nombre de dilatation élevé, qui était associé à un échec du traitement ainsi que le sexe féminin sachant que sur les 49 patients qui ont été inclus dans l'étude, 29 étaient des femmes (59%). Une étude de Vela et al. (89) avait démontré que les femmes avaient de meilleurs résultats un mois après avoir été traitées par une seule dilatation mais lorsqu'on analyse l'effet du sexe sur les dilatations itératives, les résultats n'étaient pas significatifs. Dans l'étude de Boeckxstaens et al. (90), le sexe ne ressortait pas comme facteur menant à une nouvelle session de dilatation. Dans notre étude en revanche, le sexe féminin était un facteur péjoratif de réponse au traitement.

L'étude conduite par notre centre en 2006 avait montré qu'il était nécessaire de réaliser 4 à 5 dilatations avant de conclure à un échec des dilatations (3). En moyenne, dans notre étude le nombre de dilatation des patients qui étaient en échec était de 3,35 mais sur un suivi plus court que dans l'étude de 2006. Le nombre de dilatation élevé est d'autant plus un facteur associé à un échec des dilatations.

La pression de relaxation du SIO est dans plusieurs études associée à un échec des dilatations lorsqu'elle est élevée. Dans notre étude nous retrouvons une tendance, avec une PRI plus élevée dans le groupe des patients en échec que ceux qui étaient en rémission, mais cette différence est non significative. Cela est probablement dû au fait que de nombreuses données de PRI étaient considérées comme manquante lorsque le SIO n'était pas franchi par le cathéter en HRM.

Nous n'avons pas retrouvé d'effet de l'âge sur l'efficacité des dilatations, comme dans plusieurs autres études (3,155,156). En revanche, certaines études suggèrent que les patients de moins de 40 ans répondent moins bien aux dilatations (45,90,157,158). Dans

notre étude nous n'avons inclut que 4 patients de moins de 40 ans, ce qui semble insuffisant pour pouvoir montrer un effet du jeune âge sur les dilatations.

En analyse multivariée, après ajustement sur le sexe et le type d'achalasia, ces facteurs ressortaient toujours comme prédictifs de réponse au traitement comme montré dans l'analyse univariée.

Avec un suivi médian de 27 mois, tous types confondus, 71% des patients étaient en rémission à la fin du suivi. Ce résultat est concordant avec ceux des études réalisées précédemment : dans l'étude de Vela et al. (89), le taux de rémission à 6 ans était de 44%, tandis que le taux de rémission dans l'étude réalisée dans notre centre était de 72% (3). Une revue de la littérature évaluant l'efficacité des dilatations, retrouve un taux de rémission de 59% à 2 ans après une dilatation (159).

Quatorze pourcents des patients ont été opérés sur toute la durée du suivi. Un nombre de dilatation élevé caractérisait ces patients : 4,7 contre 2,7 pour les non opérés. Les patients opérés semblent plus jeunes mais la différence n'est pas significative due au faible nombre de patients dans ce groupe. De même la PRI semble plus élevée chez ces patients mais nous n'avons recueilli que 3 données de PRI sur 7 patients car dans les 4 autres cas, le SIO n'a pas été franchi. Lorsqu'on regarde le pourcentage de patients opérés par sous type, on observe que 25% des patients présentant une achalasia de type III ont été opérés, contre 9% pour le type I, et 13% pour le type II. Ces facteurs (âge jeune, sous type III et pression de relaxation du SIO élevée) semblent jouer un rôle dans la survenue d'une chirurgie au cours du suivi, sans que l'on puisse mettre en évidence de différence significative dans notre étude, du fait du faible nombre de patients opérés.

En ce qui concerne les complications, nous n'avons recensé aucune perforation sur les 49 patients qui ont participé à l'étude. Cela s'explique d'une part par le fait que les dilatations étaient toujours effectuées par des opérateurs expérimentés et que la

première dilatation se faisait avec un ballon de 30mm de diamètre. En effet l'étude Européenne rapportait plus de perforation lorsque la première dilatation se faisait avec un ballon de 35mm (90). Le taux de perforation dans les études évaluant la dilatation pneumatique se situe autour de 2% lorsque le ballon de dilatation Rigiflex® est utilisé (159)(126,158,160,161). Ce qui montre que cette procédure est sûre et que notre pratique est correcte par rapport aux standards actuels. La complication la plus fréquente dans notre étude est la présence d'un reflux gastro-œsophagien chez 18% des patients avec pour 75% d'entre eux, la présence d'une œsophagite en endoscopie. Ce taux est également équivalent à ceux déjà publiés qui vont de 15 à 35% (162). La procédure pouvant être faite en ambulatoire si le patient n'habite pas à plus de 50 km de l'hôpital, cela semble un acte simple à gérer et peu risqué.

Un des points forts de notre étude est que tous les patients ont eu une manométrie œsophagienne haute résolution pour le diagnostic d'achalasia et cela avant d'être traité, contrairement à l'étude de Rohof et al. (43) où les patients inclus depuis 2003 ont eu une manométrie conventionnelle et les sous types ont été extrapolés à partir d'un protocole proposé par Salvador et al. (128). Or nous savons que les sous types ont été définis grâce à la manométrie haute résolution, cela peut être un biais de classement majeur dans cette étude. Nous avons des résultats similaires, avec de meilleurs résultats pour les types II, dans le groupe dilatation. De plus, notre étude utilisait un critère de jugement clair et validé : la rémission était définie par un score d'Eckardt ≤ 3 et chaque item < 2 . D'autres études ont évalué la réponse au traitement selon le sous type d'achalasia, notamment une étude publiée en 2011 de Pratap et al.(163) mais le critère de jugement utilisé dans cette étude était discutable car il était défini comme « un soulagement des symptômes ne nécessitant pas de nouvelle intervention dans les 6 mois suivant la dernière intervention ». Le suivi était uniquement de 6 mois et sur les 45 patients, il n'y

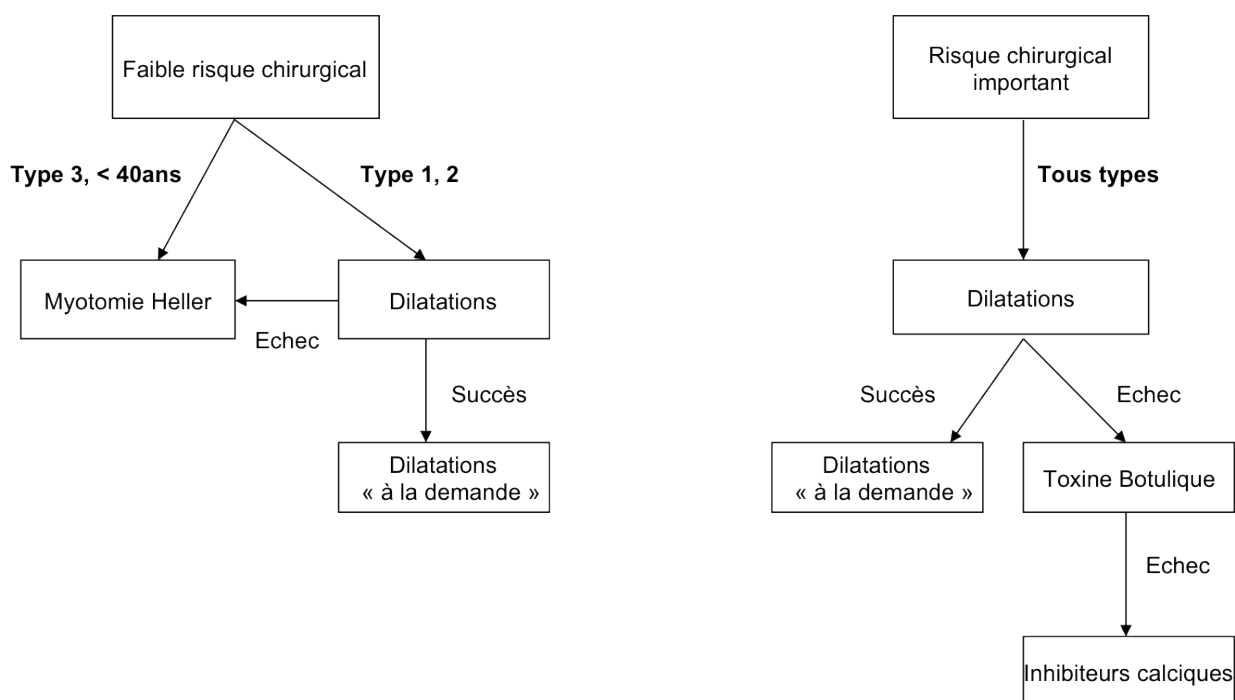
avait que 3 achalasiae de type III. Malgré cela, nos résultats sont concordants à ceux de cette étude qui montre que les types II répondent mieux aux dilatations que les 2 autres types. L'étude de Pandolfino et al. (1) qui a défini la classification de Chicago retrouvait également une meilleure réponse aux dilatations pour les types II, mais la aussi, le critère définissant le succès était discutable car il était défini comme suit : «au moins une consultation après dilatation retrouvant une amélioration clinique suffisante ne nécessitant pas de nouvelle intervention dans l'année suivant la dernière dilatation». Enfin, notre procédure de dilatation « à la demande » est sûre, validée, et standardisée (3) et le suivi médian de 27 mois est un des plus longs pour une étude évaluant la manométrie œsophagienne haute résolution dans l'achalasia.

Le principal point faible de notre étude est le faible effectif de patients, en effet l'achalasia reste tout de même une maladie rare. De plus, lorsqu'on s'intéresse à la répartition des sous types, les achalasiae de type I, et III sont plus rares que les achalasiae de type II. Ainsi, les facteurs prédictifs de réponses au traitement sont difficiles à mettre en évidence avec un faible effectif même si on devine une tendance pour certains facteurs. De plus toutes les inclusions étaient faites dans le même centre et le traitement dans 2 centres différents, avec une plus large proportion (42 patients) traitée au CHU Saint André contre 7 patients à la Maison de santé Bagatelle. Une autre critique que l'on peut émettre est qu'il n'a pas été réalisé de manométrie œsophagienne post traitement systématique. Or nous savons que le fait d'avoir une pression de relaxation du SIO post traitement basse est un facteur prédictif positif de réponse au traitement (45,95). Enfin, le diagnostic de RGO était clinique, et nous n'avons pas réalisé de PH-métrie pour confirmer la présence du RGO chez un patient sans œsophagite. En ce sens, le diagnostic de RGO a pu être surestimé même si le taux retrouvé est tout à fait cohérent avec ceux publiés dans la littérature.

Le traitement d'une achalasia doit impérativement tenir compte du type d'achalasia. Il est également prouvé dans de nombreuses études que l'homme jeune (<40ans) répond moins bien aux dilatations pneumatique (89,155). En conséquence et d'après les résultats de notre étude, un jeune patient présentant une achalasia de type III, aura moins de chance de répondre aux dilatations et il est licite de lui proposer un traitement chirurgical par myotomie de Heller d'emblée, si il ne présente pas de facteurs de risques chirurgicaux. D'après l'étude de Rohof et al. (43), ayant comparée la myotomie de Heller aux dilatations pneumatiques selon les sous types, le type III répondrait mieux à la myotomie qu'aux dilatations (86% vs 40% p=0,12) même si la différence n'était pas significative du fait du faible nombre de patients. Ainsi, un patient présentant une achalasia de type III sans facteurs de risques chirurgicaux devrait se voir proposer une myotomie de Heller. En ce qui concerne les achalasia de type I et II, il serait plus licite de débiter par des dilatations endoscopiques. Si les dilatations permettent une rémission, un traitement « à la demande » devrait être proposé. Si en revanche les dilatations échouent, le traitement de deuxième ligne serait la myotomie chirurgicale. Enfin chez les patients présentant des risques chirurgicaux, et qui sont en échec des dilatations, un traitement endoscopique par injection de toxine botulique serait une option, sachant qu'en dernier recours nous pouvons utiliser les traitements médicamenteux, tels que les inhibiteurs calciques.

Le rôle et la place de la myotomie endoscopique (POEM) restent à définir mais pourrait éventuellement remplacer la myotomie chirurgicale et également permettre de réaliser une myotomie chez des patients ayant des co-morbidités importantes.

Stratégie thérapeutique proposée devant une achalasie :



IV. Conclusion

En conclusion, notre étude montre que le sous type d'achalasie est un facteur prédictif de réponse au traitement par dilatation endoscopique. L'achalasie de type III répond moins bien aux dilatations endoscopiques que le type II. De même il existe une tendance en faveur du type I comparé au type III. La dilatation endoscopique, selon le protocole « à la demande » est une procédure efficace, simple et peu morbide.

V. Bibliographie

1. Pandolfino JE, Kwiatek MA, Nealis T, Bulsiewicz W, Post J, Kahrilas PJ. Achalasia: a new clinically relevant classification by high-resolution manometry. *Gastroenterology* nov 2008;1526-1533.
2. Vantrappen G, Hellemans J. Treatment of achalasia and related motor disorders. *Gastroenterology*. juill 1980;79(1):144-154.
3. Zerbib F, Th  tiot V, Richey F, Benajah D-A, Message L, Lamouliatte H. Repeated pneumatic dilations as long-term maintenance therapy for esophageal achalasia. *Am. J. Gastroenterol.* avr 2006;692-697.
4. Fishman VM, Parkman HP, Schiano TD, Hills C, Dabezies MA, Cohen S, et al. Symptomatic improvement in achalasia after botulinum toxin injection of the lower esophageal sphincter. *Am. J. Gastroenterol.* sept 1996;1724-1730.
5. Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy*. avr 2010;42(4):265-271.
6. Farrukh A, DeCaestecker J, Mayberry JF. An epidemiological study of achalasia among the South Asian population of Leicester, 1986-2005. *Dysphagia*. juin 2008;161-164.
7. Gennaro N, Portale G, Gallo C, Rocchietto S, Caruso V, Costantini M, et al. Esophageal achalasia in the Veneto region: epidemiology and treatment. *Epidemiology and treatment of achalasia. J. Gastrointest. Surg.* mars 2011;423-428.
8. Marlais M, Fishman JR, Fell JME, Haddad MJ, Rawat DJ. UK incidence of achalasia: an 11-year national epidemiological study. *Arch. Dis. Child.* fevr 2011;192-194.
9. Sadowski DC, Ackah F, Jiang B, Svenson LW. Achalasia: incidence, prevalence and survival. A population-based study. *Neurogastroenterol. Motil.* sept 2010;e256-261.
10. Enestvedt BK, Williams JL, Sonnenberg A. Epidemiology and practice patterns of achalasia in a large multi-centre database. *Aliment. Pharmacol. Ther.* juin 2011;1209-1214.
11. Birgisson S, Richter JE. Achalasia in Iceland, 1952-2002: an epidemiologic study. *Dig. Dis. Sci.* ao  t 2007;1855-1860.
12. Eckardt VF, Hoischen T, Bernhard G. Life expectancy, complications, and causes of death in patients with achalasia: results of a 33-year follow-up investigation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* oct 2008;956-960.
13. Meyer GW, Austin RM, Brady CE 3rd, Castell DO. Muscle anatomy of the human esophagus. *J. Clin. Gastroenterol.* avr 1986;131-134.
14. Christensen J, Rick GA, Robison BA, Stiles MJ, Wix MA. Arrangement of the myenteric plexus throughout the gastrointestinal tract of the opossum. *Gastroenterology*. oct 1983;890-899.

15. Brasseur JG. Mechanical studies of the esophageal function. *Dysphagia* 1993 ; 384-386.
16. Murray J, Du C, Ledlow A, Bates JN, Conklin JL. Nitric oxide: mediator of nonadrenergic noncholinergic responses of opossum esophageal muscle. *The American journal of physiology*. sept 1991 ; G401-406.
17. Christensen J, Fang S, Rick GA. NADPH-diaphorase-positive nerve fibers in smooth muscle layers of opossum esophagus: gradients in density. *J. Auton. Nerv. Syst.* avr 1995 ; 99-105.
18. Crist J, Gidda JS, Goyal RK. Intramural mechanism of esophageal peristalsis: roles of cholinergic and noncholinergic nerves. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* juin 1984;3595-3599.
19. Gidda JS, Goyal RK. Swallow-evoked action potentials in vagal preganglionic efferents. *J. Neurophysiol.* déc 1984;1169-1180.
20. Hellemans J, Vantrappen G, Valembois P, Janssens J, Vandembroucke J. Electrical activity of striated and smooth muscle of the esophagus. *Am J Dig Dis.* avr 1968;320-334.
21. Ask P, Tibbling L. Effect of time interval between swallows on esophageal peristalsis. *Am. J. Physiol.* juin 1980;G485-490.
22. Cruiziat C, Roman S, Robert M, Espalieu P, Laville M, Poncet G, et al. High resolution esophageal manometry evaluation in symptomatic patients after gastric banding for morbid obesity. *Dig Liver Dis.* févr 2011;116-120.
23. Roman S, Pandolfino JE, Chen J, Boris L, Luger D, Kahrilas PJ. Phenotypes and clinical context of hypercontractility in high-resolution esophageal pressure topography (EPT). *Am. J. Gastroenterol.* janv 2012;37-45.
24. Kuramoto H, Kadowaki M, Yoshida N. Morphological demonstration of a vagal inhibitory pathway to the lower esophageal sphincter via nitrergic neurons in the rat esophagus. *Neurogastroenterol. Motil.* juill 2013;e485-494.
25. Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls. *Cell* sept 1994;915-918.
26. Goldblum JR, Rice TW, Richter JE. Histopathologic features in esophagomyotomy specimens from patients with achalasia. *Gastroenterology*. sept 1996;648-654.
27. Ruiz-de-León A, Mendoza J, Sevilla-Mantilla C, Fernández AM, Pérez-de-la-Serna J, González VA, et al. Myenteric antiplexus antibodies and class II HLA in achalasia. *Dig. Dis. Sci.* janv 2002;15-19.
28. Clark SB, Rice TW, Tubbs RR, Richter JE, Goldblum JR. The nature of the myenteric infiltrate in achalasia: an immunohistochemical analysis. *Am. J. Surg. Pathol.* août 2000;1153-1158.

29. Galey KM, Wilshire CL, Niebisch S, Jones CE, Raymond DP, Litle VR, et al. Atypical variants of classic achalasia are common and currently under-recognized: a study of prevalence and clinical features. *J. Am. Coll. Surg.* juill 2011;155-161; discussion 162-163.
30. Dogan I, Puckett JL, Padda BS, Mittal RK. Prevalence of increased esophageal muscle thickness in patients with esophageal symptoms. *Am. J. Gastroenterol.* janv 2007;137-145.
31. Lennon VA, Sas DF, Busk MF, Scheithauer B, Malagelada JR, Camilleri M, et al. Enteric neuronal autoantibodies in pseudoobstruction with small-cell lung carcinoma. *Gastroenterology.* janv 1991;137-142.
32. Facco M, Brun P, Baesso I, Costantini M, Rizzetto C, Berto A, et al. T cells in the myenteric plexus of achalasia patients show a skewed TCR repertoire and react to HSV-1 antigens. *Am. J. Gastroenterol.* juill 2008;1598-1609.
33. Castagliuolo I, Brun P, Costantini M, Rizzetto C, Palù G, Costantino M, et al. Esophageal achalasia: is the herpes simplex virus really innocent? *J. Gastrointest. Surg.* janv 2004;24-30; discussion 30.
34. Booy JD, Takata J, Tomlinson G, Urbach DR. The prevalence of autoimmune disease in patients with esophageal achalasia. *Diseases of the Esophagus.* 1 avr 2012;25(3):209-213.
35. Gordillo-González G, Guatibonza YP, Zarante I, Roa P, Jacome LA, Hani A. Achalasia familiar: report of a family with an autosomal dominant pattern of inheritance. *Dis. Esophagus.* janv 2011;E1-4.
36. Latiano A, De Giorgio R, Volta U, Palmieri O, Zagaria C, Stanghellini V, et al. HLA and enteric antineuronal antibodies in patients with achalasia. *Neurogastroenterol. Motil.* juill 2006;520-525.
37. Alahdab YO, Eren F, Giral A, Gunduz F, Kedrah AE, Atug O, et al. Preliminary evidence of an association between the functional c-kit rs6554199 polymorphism and achalasia in a Turkish population. *Neurogastroenterol. Motil.* janv 2012;27-30.
38. Nuñez C, García-González MA, Santiago JL, Benito MS, Mearín F, de la Concha EG, et al. Association of IL10 promoter polymorphisms with idiopathic achalasia. *Hum. Immunol.* sept 2011;749-752.
39. De León AR, de la Serna JP, Santiago JL, Sevilla C, Fernández-Arquero M, de la Concha EG, et al. Association between idiopathic achalasia and IL23R gene. *Neurogastroenterol. Motil.* juill 2010;734-738, e218.
40. Paladini F, Cocco E, Cascino I, Belfiore F, Badiali D, Piretta L, et al. Age-dependent association of idiopathic achalasia with vasoactive intestinal peptide receptor 1 gene. *Neurogastroenterol. Motil.* juin 2009;597-602.

41. Wouters MM, Lambrechts D, Becker J, Cleynen I, Tack J, Vigo AG, et al. Genetic variation in the lymphotoxin- α (LTA)/tumour necrosis factor- α (TNF α) locus as a risk factor for idiopathic achalasia. 20 nov 2013;gutjnl-2013-304848.
42. Fisichella PM, Raz D, Palazzo F, Niponmick I, Patti MG. Clinical, radiological, and manometric profile in 145 patients with untreated achalasia. *World J Surg.* sept 2008;1974-1979.
43. Rohof WO, Salvador R, Annese V, Bruley des Varannes S, Chaussade S, Costantini M, et al. Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric subtype. *Gastroenterology.* avr 2013;718-725; quiz e13-14.
44. Eckardt VF. Clinical presentations and complications of achalasia. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* avr 2001;281-292, vi.
45. Eckardt VF, Aigherr C, Bernhard G. Predictors of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilation. *Gastroenterology.* déc 1992;1732-1738.
46. Howard PJ, Maher L, Pryde A, Cameron EW, Heading RC. Five year prospective study of the incidence, clinical features, and diagnosis of achalasia in Edinburgh. *Gut.* août 1992;1011-1015.
47. Liu W, Fackler W, Rice TW, Richter JE, Achkar E, Goldblum JR. The pathogenesis of pseudoachalasia: a clinicopathologic study of 13 cases of a rare entity. *Am. J. Surg. Pathol.* juin 2002;784-788.
48. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA, et al. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am. J. Gastroenterol.* mai 2013;679-692; quiz 693.
49. Porschen R, Molsberger G, Kühn A, Sarbia M, Borchard F. Achalasia-associated squamous cell carcinoma of the esophagus: flow-cytometric and histological evaluation. *Gastroenterology.* févr 1995;545-549.
50. El-Takli I, O'Brien P, Paterson WG. Clinical diagnosis of achalasia: how reliable is the barium x-ray? *Can. J. Gastroenterol.* mai 2006;335-337.
51. Triadafilopoulos G, Boeckxstaens GE, Gullo R, Patti MG, Pandolfino JE, Kahrilas PJ, et al. The Kagoshima consensus on esophageal achalasia. *Dis. Esophagus.* mai 2012;337-348.
52. Vaezi MF, Baker ME, Achkar E, Richter JE. Timed barium oesophagram: better predictor of long term success after pneumatic dilation in achalasia than symptom assessment. *Gut.* juin 2002;765-770.
53. Rohof WO, Hirsch DP, Kessing BF, Boeckxstaens GE. Efficacy of treatment for patients with achalasia depends on the distensibility of the esophagogastric junction. *Gastroenterology.* août 2012;328-335.

54. Campo SMA, Zullo A, Scandavini CM, Frezza B, Cerro P, Balducci G. Pseudoachalasia: A peculiar case report and review of the literature. *World J Gastrointest Endosc.* sept 2013;450-454.
55. Fox MR, Bredenoord AJ. Oesophageal high-resolution manometry: moving from research into clinical practice. *Gut.* mars 2008;405-423.
56. Soudagar AS, Sayuk GS, Gyawali CP. Learners favour high resolution oesophageal manometry with better diagnostic accuracy over conventional line tracings. *Gut.* juin 2012;798-803.
57. Roman S, Kahrilas PJ, Boris L, Bidari K, Luger D, Pandolfino JE. High-resolution manometry studies are frequently imperfect but usually still interpretable. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* déc 2011;1050-1055.
58. Pandolfino JE, Kim H, Ghosh SK, Clarke JO, Zhang Q, Kahrilas PJ. High-resolution manometry of the EGJ: an analysis of crural diaphragm function in GERD. *Am. J. Gastroenterol.* mai 2007;1056-1063.
59. Ghosh SK, Pandolfino JE, Rice J, Clarke JO, Kwiatek M, Kahrilas PJ. Impaired deglutitive EGJ relaxation in clinical esophageal manometry: a quantitative analysis of 400 patients and 75 controls. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* oct 2007;G878-885.
60. Roman S, Lin Z, Kwiatek MA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Weak peristalsis in esophageal pressure topography: classification and association with Dysphagia. *Am. J. Gastroenterol.* févr 2011;349-356.
61. Pandolfino JE, Leslie E, Luger D, Mitchell B, Kwiatek MA, Kahrilas PJ. The contractile deceleration point: an important physiologic landmark on oesophageal pressure topography. *Neurogastroenterol. Motil.* avr 2010;395-400, e90.
62. Ghosh SK, Pandolfino JE, Zhang Q, Jarosz A, Shah N, Kahrilas PJ. Quantifying esophageal peristalsis with high-resolution manometry: a study of 75 asymptomatic volunteers. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* mai 2006;G988-997.
63. Lin Z, Kahrilas PJ, Roman S, Boris L, Carlson D, Pandolfino JE. Refining the criterion for an abnormal Integrated Relaxation Pressure in esophageal pressure topography based on the pattern of esophageal contractility using a classification and regression tree model. *Neurogastroenterol. Motil.* août 2012;e356-363.
64. Roman S, Zerbib F, Quenehervé L, Clermidy H, Varannes SB des, Mion F. The Chicago classification for achalasia in a French multicentric cohort. *Dig Liver Dis.* déc 2012;44(12):976-980.
65. Vaezi MF, Richter JE. Current therapies for achalasia: comparison and efficacy. *J. Clin. Gastroenterol.* juill 1998;21-35.
66. Gelfond M, Rozen P, Gilat T. Isosorbide dinitrate and nifedipine treatment of achalasia: a clinical, manometric and radionuclide evaluation. *Gastroenterology.* nov 1982;963-969.

67. Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. ACG clinical guideline: diagnosis and management of achalasia. *Am. J. Gastroenterol.* août 2013;1238-1249; quiz 1250.
68. Wen ZH, Gardener E, Wang YP. Nitrates for achalasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;CD002299.
69. Traube M, Dubovik S, Lange RC, McCallum RW. The role of nifedipine therapy in achalasia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Gastroenterol.* oct 1989;1259-1262.
70. Bortolotti M, Coccia G, Brunelli F, Sarti P, Mazza M, Bagnato F, et al. Isosorbide dinitrate or nifedipine: which is preferable in the medical therapy of achalasia? *Gastroenterology.* nov 1994;379-382.
71. Eherer AJ, Schwetz I, Hammer HF, Petnehazy T, Scheidl SJ, Weber K, et al. Effect of sildenafil on oesophageal motor function in healthy subjects and patients with oesophageal motor disorders. *Gut.* juin 2002;758-764.
72. Bortolotti M, Mari C, Lopilato C, Porrazzo G, Miglioli M. Effects of sildenafil on esophageal motility of patients with idiopathic achalasia. *Gastroenterology.* févr 2000;253-257.
73. Cannon RO 3rd, Quyyumi AA, Mincemoyer R, Stine AM, Gracely RH, Smith WB, et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N. Engl. J. Med.* 19 mai 1994;1411-1417.
74. Hoogerwerf WA, Pasricha PJ. Pharmacologic therapy in treating achalasia. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* avr 2001;311-324, vii.
75. Pasricha PJ, Ravich WJ, Hendrix TR, Sostre S, Jones B, Kalloo AN. Intrasphincteric botulinum toxin for the treatment of achalasia. *N. Engl. J. Med.* 23 mars 1995;774-778.
76. Annese V, Bassotti G, Coccia G, Dinelli M, D'Onofrio V, Gatto G, et al. A multicentre randomised study of intrasphincteric botulinum toxin in patients with oesophageal achalasia. *GISMAD Achalasia Study Group. Gut.* mai 2000;597-600.
77. Leyden JE, Moss AC, MacMathuna P. Endoscopic pneumatic dilation versus botulinum toxin injection in the management of primary achalasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD005046.
78. Campos GM, Vittinghoff E, Rabl C, Takata M, Gadenstätter M, Lin F, et al. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Surg.* janv 2009;45-57.
79. Neubrand M, Scheurlen C, Schepke M, Sauerbruch T. Long-term results and prognostic factors in the treatment of achalasia with botulinum toxin. *Endoscopy.* juill 2002;519-523.
80. Smith CD, Stival A, Howell DL, Swafford V. Endoscopic therapy for achalasia before Heller myotomy results in worse outcomes than heller myotomy alone. *Ann. Surg.* mai 2006;579-584; discussion 584-586.

81. Vaezi MF, Richter JE, Wilcox CM, Schroeder PL, Birgisson S, Slaughter RL, et al. Botulinum toxin versus pneumatic dilatation in the treatment of achalasia: a randomised trial. *Gut*. févr 1999;231-239.
82. Ghoshal UC, Chaudhuri S, Pal BB, Dhar K, Ray G, Banerjee PK. Randomized controlled trial of intrasphincteric botulinum toxin A injection versus balloon dilatation in treatment of achalasia cardia. *Dis. Esophagus*. 2001;227-231.
83. Mikaeli J, Fazel A, Montazeri G, Yaghoobi M, Malekzadeh R. Randomized controlled trial comparing botulinum toxin injection to pneumatic dilatation for the treatment of achalasia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* sept 2001;1389-1396.
84. Zhu Q, Liu J, Yang C. Clinical study on combined therapy of botulinum toxin injection and small balloon dilation in patients with esophageal achalasia. *Dig Surg*. févr 2009;493-498.
85. Zaninotto G, Annese V, Costantini M, Del Genio A, Costantino M, Epifani M, et al. Randomized controlled trial of botulinum toxin versus laparoscopic heller myotomy for esophageal achalasia. *Ann. Surg.* mars 2004;364-370.
86. Lynch KL, Pandolfino JE, Howden CW, Kahrilas PJ. Major complications of pneumatic dilation and Heller myotomy for achalasia: single-center experience and systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol*. déc 2012;107(12):1817-1825.
87. Kadakia SC, Wong RK. Graded pneumatic dilation using Rigiflex achalasia dilators in patients with primary esophageal achalasia. *Am. J. Gastroenterol*. janv 1993;34-38.
88. Gideon RM, Castell DO, Yarze J. Prospective randomized comparison of pneumatic dilatation technique in patients with idiopathic achalasia. *Dig. Dis. Sci.* sept 1999;1853-1857.
89. Vela MF, Richter JE, Khandwala F, Blackstone EH, Wachsberger D, Baker ME, et al. The long-term efficacy of pneumatic dilatation and Heller myotomy for the treatment of achalasia. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. mai 2006;580-587.
90. Boeckxstaens GE, Annese V, des Varannes SB, Chaussade S, Costantini M, Cuttitta A, et al. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med*. 12 mai 2011;364(19):1807-1816.
91. Guardino JM, Vela MF, Connor JT, Richter JE. Pneumatic dilation for the treatment of achalasia in untreated patients and patients with failed Heller myotomy. *J Clin Gastroenterol*. déc 2004;38(10):855-860.
92. Eckardt VF, Kanzler G, Westermeier T. Complications and their impact after pneumatic dilation for achalasia: prospective long-term follow-up study. *Gastrointest Endosc*. mai 1997;45(5):349-353.
93. Metman EH, Lagasse JP, d' Alteroche L, Picon L, Scotto B, Barbieux JP. Risk factors for immediate complications after progressive pneumatic dilation for achalasia. *Am J Gastroenterol*. mai 1999;94(5):1179-1185.

94. Vanuytsel T, Lerut T, Coosemans W, Vanbeckevoort D, Blondeau K, Boeckxstaens G, et al. Conservative management of esophageal perforations during pneumatic dilation for idiopathic esophageal achalasia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* févr 2012;10(2):142-149.
95. Hulselmans M, Vanuytsel T, Degreeef T, Sifrim D, Coosemans W, Lerut T, et al. Long-term outcome of pneumatic dilation in the treatment of achalasia. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* janv 2010;30-35.
96. Alderliesten J, Conchillo JM, Leeuwenburgh I, Steyerberg EW, Kuipers EJ. Predictors for outcome of failure of balloon dilatation in patients with achalasia. *Gut.* janv 2011;60(1):10-16.
97. Inoue H, Kudo S-E. [Per-oral endoscopic myotomy (POEM) for 43 consecutive cases of esophageal achalasia]. *Nippon Rinsho.* sept 2010;68(9):1749-1752.
98. Chiu PWY, Wu JCY, Teoh AYB, Chan Y, Wong SKH, Liu SYW, et al. Peroral endoscopic myotomy for treatment of achalasia: from bench to bedside (with video). *Gastrointest Endosc.* janv 2013;77(1):29-38.
99. Hungness ES, Teitelbaum EN, Santos BF, Arafat FO, Pandolfino JE, Kahrilas PJ, et al. Comparison of perioperative outcomes between peroral esophageal myotomy (POEM) and laparoscopic Heller myotomy. *J Gastrointest Surg.* févr 2013;17(2):228-235.
100. Swanstrom LL, Kurian A, Dunst CM, Sharata A, Bhayani N, Rieder E. Long-term outcomes of an endoscopic myotomy for achalasia: the POEM procedure. *Ann Surg.* oct 2012;256(4):659-667.
101. Von Renteln D, Inoue H, Minami H, Werner YB, Pace A, Kersten JF, et al. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: a prospective single center study. *Am J Gastroenterol.* mars 2012;107(3):411-417.
102. Sharata A, Kurian AA, Dunst CM, Bhayani NH, Reavis KM, Swanström LL. Peroral endoscopic myotomy (POEM) is safe and effective in the setting of prior endoscopic intervention. *J Gastrointest Surg.* juill 2013;17(7):1188-1192.
103. Stavropoulos SN, Modayil RJ, Friedel D, Savides T. The International Per Oral Endoscopic Myotomy Survey (IPOEMS): a snapshot of the global POEM experience. *Surg Endosc.* sept 2013;27(9):3322-3338.
104. Ren Z, Zhong Y, Zhou P, Xu M, Cai M, Li L, et al. Perioperative management and treatment for complications during and after peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia (EA) (data from 119 cases). *Surg Endosc.* nov 2012;26(11):3267-3272.
105. Lee BH, Shim KY, Hong SJ, Bok GH, Cho J-H, Lee TH, et al. Peroral endoscopic myotomy for treatment of achalasia: initial results of a korean study. *Clin Endosc.* mars 2013;46(2):161-167.
106. Costamagna G, Marchese M, Familiari P, Tringali A, Inoue H, Perri V. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for oesophageal achalasia: preliminary results in humans. *Dig Liver Dis.* oct 2012;44(10):827-832.

107. Swanström LL, Rieder E, Dunst CM. A stepwise approach and early clinical experience in peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia and esophageal motility disorders. *J Am Coll Surg.* déc 2011;213(6):751-756.
108. Verlaan T, Rohof WO, Bredenoord AJ, Eberl S, Rösch T, Fockens P. Effect of peroral endoscopic myotomy on esophagogastric junction physiology in patients with achalasia. *Gastrointest Endosc.* juill 2013;78(1):39-44.
109. Minami H, Isomoto H, Yamaguchi N, Matsushima K, Akazawa Y, Ohnita K, et al. Peroral endoscopic myotomy for esophageal achalasia: Clinical impact of 28 cases. *Dig Endosc.* 14 avr 2013;
110. Saxena P, Chavez YH, Kord Valeshabad A, Kalloo AN, Khashab MA. An alternative method for mucosal flap closure during peroral endoscopic myotomy using an over-the-scope clipping device. *Endoscopy.* juill 2013;45(7):579-581.
111. Kurian AA, Dunst CM, Sharata A, Bhayani NH, Reavis KM, Swanström LL. Peroral endoscopic esophageal myotomy: defining the learning curve. *Gastrointest Endosc.* mai 2013;77(5):719-725.
112. Li Y-D, Tang G-Y, Cheng Y-S, Chen N-W, Chen W-X, Zhao J-G. 13-year follow-up of a prospective comparison of the long-term clinical efficacy of temporary self-expanding metallic stents and pneumatic dilatation for the treatment of achalasia in 120 patients. *AJR Am J Roentgenol.* déc 2010;195(6):1429-1437.
113. Zeng Y, Dai Y-M, Wan X-J. Clinical remission following endoscopic placement of retrievable, fully covered metal stents in patients with esophageal achalasia. *Dis Esophagus.* 24 juin 2013;
114. Pellegrini C, Wetter LA, Patti M, Leichter R, Mussan G, Mori T, et al. Thoracoscopic esophagomyotomy. Initial experience with a new approach for the treatment of achalasia. *Ann Surg.* sept 1992;216(3):291-296; discussion 296-299.
115. Shimi S, Nathanson LK, Cuschieri A. Laparoscopic cardiomyotomy for achalasia. *J R Coll Surg Edinb.* juin 1991;36(3):152-154.
116. Richards WO, Torquati A, Holzman MD, Khaitan L, Byrne D, Lutfi R, et al. Heller myotomy versus Heller myotomy with Dor fundoplication for achalasia: a prospective randomized double-blind clinical trial. *Ann Surg.* sept 2004;240(3):405-412; discussion 412-415.
117. Torquati A, Richards WO, Holzman MD, Sharp KW. Laparoscopic myotomy for achalasia: predictors of successful outcome after 200 cases. *Ann Surg.* mai 2006;243(5):587-591; discussion 591-593.
118. Rawlings A, Soper NJ, Oelschläger B, Swanstrom L, Matthews BD, Pellegrini C, et al. Laparoscopic Dor versus Toupet fundoplication following Heller myotomy for achalasia: results of a multicenter, prospective, randomized-controlled trial. *Surg Endosc.* janv 2012;26(1):18-26.

119. Kurian AA, Bhayani N, Sharata A, Reavis K, Dunst CM, Swanström LL. Partial anterior vs partial posterior fundoplication following transabdominal esophagocardiomyotomy for achalasia of the esophagus: meta-regression of objective postoperative gastroesophageal reflux and dysphagia. *JAMA Surg.* janv 2013;148(1):85-90.
120. Baigrie RJ, Cullis SNR, Ndhuni AJ, Cariem A. Randomized double-blind trial of laparoscopic Nissen fundoplication versus anterior partial fundoplication. *Br J Surg.* juill 2005;92(7):819-823.
121. Campos GM, Vittinghoff E, Rabl C, Takata M, Gadenstätter M, Lin F, et al. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* janv 2009;249(1):45-57.
122. Carter JT, Nguyen D, Roll GR, Ma SW, Way LW. Predictors of long-term outcome after laparoscopic esophagomyotomy and Dor fundoplication for achalasia. *Arch Surg.* sept 2011;146(9):1024-1028.
123. Snyder CW, Burton RC, Brown LE, Kakade MS, Finan KR, Hawn MT. Multiple preoperative endoscopic interventions are associated with worse outcomes after laparoscopic Heller myotomy for achalasia. *J Gastrointest Surg.* déc 2009;13(12):2095-2103.
124. Costantini M, Zaninotto G, Guirroli E, Rizzetto C, Portale G, Ruol A, et al. The laparoscopic Heller-Dor operation remains an effective treatment for esophageal achalasia at a minimum 6-year follow-up. *Surg Endosc.* mars 2005;19(3):345-351.
125. Chen Z, Bessell JR, Chew A, Watson DI. Laparoscopic cardiomyotomy for achalasia: clinical outcomes beyond 5 years. *J Gastrointest Surg.* avr 2010;14(4):594-600.
126. Spiess AE, Kahrilas PJ. Treating achalasia: from whalebone to laparoscope. *JAMA.* 19 août 1998;280(7):638-642.
127. Zaninotto G, Costantini M, Rizzetto C, Zanatta L, Guirroli E, Portale G, et al. Four hundred laparoscopic myotomies for esophageal achalasia: a single centre experience. *Ann Surg.* déc 2008;248(6):986-993.
128. Salvador R, Costantini M, Zaninotto G, Morbin T, Rizzetto C, Zanatta L, et al. The preoperative manometric pattern predicts the outcome of surgical treatment for esophageal achalasia. *J Gastrointest Surg.* nov 2010;14(11):1635-1645.
129. Finley CJ, Kondra J, Clifton J, Yee J, Finley R. Factors associated with postoperative symptoms after laparoscopic Heller myotomy. *Ann Thorac Surg.* févr 2010;89(2):392-396.
130. Rosemurgy AS, Morton CA, Rosas M, Albrink M, Ross SB. A single institution's experience with more than 500 laparoscopic Heller myotomies for achalasia. *J Am Coll Surg.* mai 2010;210(5):637-645, 645-647.
131. Portale G, Costantini M, Rizzetto C, Guirroli E, Ceolin M, Salvador R, et al. Long-term outcome of laparoscopic Heller-Dor surgery for esophageal achalasia: possible

- detrimental role of previous endoscopic treatment. *J Gastrointest Surg.* déc 2005;9(9):1332-1339.
132. Zaninotto G, Costantini M, Portale G, Battaglia G, Molena D, Carta A, et al. Etiology, diagnosis, and treatment of failures after laparoscopic Heller myotomy for achalasia. *Ann Surg.* févr 2002;235(2):186-192.
 133. Duranceau A, Liberman M, Martin J, Ferraro P. End-stage achalasia. *Dis Esophagus.* mai 2012;25(4):319-330.
 134. Eldaif SM, Mutrie CJ, Rutledge WC, Lin E, Force SD, Miller JI Jr, et al. The risk of esophageal resection after esophagomyotomy for achalasia. *Ann Thorac Surg.* mai 2009;87(5):1558-1562; discussion 1562-1563.
 135. Molena D, Yang SC. Surgical management of end-stage achalasia. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;24(1):19-26.
 136. Lopushinsky SR, Urbach DR. Pneumatic dilatation and surgical myotomy for achalasia. *JAMA.* 8 nov 2006;296(18):2227-2233.
 137. Chino O, Kijima H, Shimada H, Nishi T, Tanaka H, Oshiba G, et al. Clinicopathological studies of esophageal carcinoma in achalasia: analyses of carcinogenesis using histological and immunohistochemical procedures. *Anticancer Res.* oct 2000;20(5C):3717-3722.
 138. Zaninotto G, Rizzetto C, Zambon P, Guzzinati S, Finotti E, Costantini M. Long-term outcome and risk of oesophageal cancer after surgery for achalasia. *Br J Surg.* déc 2008;95(12):1488-1494.
 139. Dunaway PM, Wong RK. Risk and surveillance intervals for squamous cell carcinoma in achalasia. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* avr 2001;11(2):425-434, ix.
 140. Leeuwenburgh I, Scholten P, Alderliesten J, Tilanus HW, Looman CWN, Steijerberg EW, et al. Long-term esophageal cancer risk in patients with primary achalasia: a prospective study. *Am J Gastroenterol.* oct 2010;105(10):2144-2149.
 141. Leeuwenburgh I, Haringsma J, Van Dekken H, Scholten P, Siersema PD, Kuipers EJ. Long-term risk of oesophagitis, Barrett's oesophagus and oesophageal cancer in achalasia patients. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2006;(243):7-10.
 142. Zendehdel K, Nyrén O, Edberg A, Ye W. Risk of esophageal adenocarcinoma in achalasia patients, a retrospective cohort study in Sweden. *Am J Gastroenterol.* janv 2011;106(1):57-61.
 143. Lehman MB, Clark SB, Ormsby AH, Rice TW, Richter JE, Goldblum JR. Squamous mucosal alterations in esophagectomy specimens from patients with end-stage achalasia. *Am J Surg Pathol.* nov 2001;25(11):1413-1418.
 144. Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, Davila RE, Egan J, Leighton JA, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc.* avr 2006;63(4):570-580.

145. Sandler RS, Nyren O, Ekblom A, Eisen GM, Yuen J, Josefsson S. The Risk of Esophageal Cancer in Patients With Achalasia: A Population-Based Study. *JAMA*. November 1, 1995. 1995;274(17):1359-1362.
146. Boller D, Spieler P, Schoenegg R, Neuweiler J, Kradolfer D, Studer R, et al. Lugol chromoendoscopy combined with brush cytology in patients at risk for esophageal squamous cell carcinoma. *Surg Endosc*. déc 2009;23(12):2748-2754.
147. Rohof WO, Bergman JJ, Bartelsman JF, Hirsch D, Boeckxstaens GE. Screening for Dysplasia in Idiopathic Achalasia Using Lugol Staining. *Gastroenterology*. mai 2011;140(5, Supplement 1):S-227.
148. Eckardt AJ, Eckardt VF. Editorial: Cancer surveillance in achalasia: better late than never? *Am J Gastroenterol*. oct 2010;105(10):2150-2152.
149. Akritidis N, Gousis C, Dimos G, Paparounas K. Fever, cough, and bilateral lung infiltrates. Achalasia associated with aspiration pneumonia. *Chest*. févr 2003;123(2):608-612.
150. Orringer MB, Stirling MC. Esophageal resection for achalasia: indications and results. *Ann Thorac Surg*. mars 1989;47(3):340-345.
151. Vaezi MF, Baker ME, Richter JE. Assessment of esophageal emptying post-pneumatic dilation: use of the timed barium esophagram. *Am J Gastroenterol*. juill 1999;94(7):1802-1807.
152. Vela MF, Richter JE, Wachsberger D, Connor J, Rice TW. Complexities of managing achalasia at a tertiary referral center: use of pneumatic dilatation, Heller myotomy, and botulinum toxin injection. *Am J Gastroenterol*. juin 2004;99(6):1029-1036.
153. Bonatti H, Hinder RA, Klocker J, Neuhauser B, Klaus A, Achem SR, et al. Long-term results of laparoscopic Heller myotomy with partial fundoplication for the treatment of achalasia. *Am J Surg*. déc 2005;190(6):874-878.
154. Armstrong D. Endoscopic evaluation of gastro-esophageal reflux disease. *Yale J Biol Med*. juin 1999;72(2-3):93-100.
155. Ghoshal UC, Kumar S, Saraswat VA, Aggarwal R, Misra A, Choudhuri G. Long-term follow-up after pneumatic dilation for achalasia cardia: factors associated with treatment failure and recurrence. *Am J Gastroenterol*. déc 2004;99(12):2304-2310.
156. Katz PO, Gilbert J, Castell DO. Pneumatic dilatation is effective long-term treatment for achalasia. *Dig Dis Sci*. sept 1998;43(9):1973-1977.
157. Eckardt VF, Gockel I, Bernhard G. Pneumatic dilation for achalasia: late results of a prospective follow up investigation. *Gut*. mai 2004;53(5):629-633.
158. Parkman HP, Reynolds JC, Ouyang A, Rosato EF, Eisenberg JM, Cohen S. Pneumatic dilatation or esophagomyotomy treatment for idiopathic achalasia: clinical outcomes and cost analysis. *Dig Dis Sci*. janv 1993;38(1):75-85.

159. Katzka DA, Castell DO. Review article: an analysis of the efficacy, perforation rates and methods used in pneumatic dilation for achalasia. *Aliment Pharmacol Ther.* oct 2011;34(8):832-839.
160. Karamanolis G, Sgouros S, Karatzias G, Papadopoulou E, Vasiliadis K, Stefanidis G, et al. Long-term outcome of pneumatic dilation in the treatment of achalasia. *Am J Gastroenterol.* févr 2005;100(2):270-274.
161. West RL, Hirsch DP, Bartelsman JFWM, de Borst J, Ferwerda G, Tytgat GNJ, et al. Long term results of pneumatic dilation in achalasia followed for more than 5 years. *Am J Gastroenterol.* juin 2002;97(6):1346-1351.
162. Richter JE. Update on the management of achalasia: balloons, surgery and drugs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* juin 2008;2(3):435-445.
163. Pratap N, Kalapala R, Darisetty S, Joshi N, Ramchandani M, Banerjee R, et al. Achalasia cardia subtyping by high-resolution manometry predicts the therapeutic outcome of pneumatic balloon dilatation. *J Neurogastroenterol Motil.* janv 2011;17(1):48-53.

Le Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis 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 leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu 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 seront 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 déshonoré et méprisé si j'y manque

Résumé :

Introduction : Le traitement de l'achalasia de l'œsophage n'est pas consensuel. Plusieurs études suggèrent que la réponse au traitement endoscopique dépend du sous-type manométrique d'achalasia. Le but de cette étude rétrospective était d'évaluer la réponse au traitement par dilatation endoscopique en fonction des différents types d'achalasia définis par la classification de Chicago.

Patients et méthodes : De janvier 2010 à septembre 2013, 49 patients naïfs de traitement ont été inclus dans l'étude (20 hommes, âge moyen 64,8 +/- 17,3 ans). En manométrie haute résolution, les différentes formes d'achalasia étaient les types I (absence de contraction ni de pressurisation œsophagienne), II (pressurisation œsophagienne >20% des cas) et III (contractions œsophagiennes prématurées > 20% des cas). Les dilatations pneumatiques ont été effectuées avec des ballonnets de 30 à 40 mm jusqu'à obtention de la rémission clinique (score d'Eckardt ≤3, chaque item <2) puis pendant le suivi en cas de récurrence symptomatique. Les facteurs prédictifs de rémission ont été déterminés en analyse univariée puis multivariée selon un modèle de régression logistique

Résultats : Après un suivi médian de 27 mois (ext 5 - 48 mois), les taux de rémission étaient significativement plus élevés pour les patients qui présentaient une achalasia de type II (76,6%) et de type I (63,6%) que pour les patients présentant une achalasia de type III (25%) (p=0,024). En comparaison avec le type II, le type III était associé de manière significative à un échec des dilatations (OR 9,8 ; IC 95% : 1,6-60,2). L'évolution du score d'Eckardt en fonction du temps, était moins bon pour les types III en comparaison aux type I et II (p=0,0006). En analyse univariée outre le type d'achalasia, le sexe féminin (p= 0,016) et nombre de dilatations (p=0,0002) étaient associés à l'échec du traitement. En analyse multivariée, seuls le type d'achalasia (p=0,039) et le sexe féminin (p=0,018) étaient des facteurs d'échec des dilatations.

A la fin du suivi, 35 patients (71%) étaient en rémission après traitement par dilatation pneumatique tous types confondus. Sept patients ont été opérés dont 25 % des patients présentant une achalasia de type III. Il n'y a eu aucun cas de perforation œsophagienne secondaire aux dilatations.

Conclusion : Notre étude confirme que l'achalasia de type III répond moins bien aux dilatations endoscopiques que les types I et II. La dilatation endoscopique, selon le protocole « à la demande » est une procédure efficace, simple et peu morbide.

Titre en Anglais : Outcome of pneumatic dilation according to achalasia subtypes

Discipline : Hépto-gastroentérologie

Mots clés : Achalasia, dilatation pneumatiques, manométrie œsophagienne haute résolution, œsophage, classification de Chicago, Gastro-entérologie

Service d'hépto-gastroentérologie. Pr Zerbib, Hopital Saint André 33000 Bordeaux