



HAL
open science

Troubles fonctionnels œsophagiens chez les patients avec reflux gastro-œsophagien : résultats d'une étude rétrospective descriptive

Margaux Pomarat

► To cite this version:

Margaux Pomarat. Troubles fonctionnels œsophagiens chez les patients avec reflux gastro-œsophagien : résultats d'une étude rétrospective descriptive. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01624597

HAL Id: dumas-01624597

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01624597>

Submitted on 26 Oct 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

Thèse n°3146

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Discipline : Hépatogastro-entérologie

Présentée et soutenue publiquement par

Margaux POMARAT

Née le 20 octobre 1989 à Nouméa (988)

Le 20 octobre 2017

**Troubles fonctionnels œsophagiens chez les patients avec
reflux gastro-œsophagien.
Résultats d'une étude rétrospective descriptive**

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Frank ZERBIB

Membres du jury :

Monsieur le Professeur David LAHARIE

Président du jury

Monsieur le Professeur Jean-Frédéric BLANC

Juge

Madame le Docteur Sabine ROMAN

Rapporteur

Madame le Docteur Charlotte DULERY

Juge

Au président du jury,

Monsieur le Professeur David Laharie,

Vous nous avez fait l'honneur de présider ce travail. Vous m'avez accueillie dans votre service lors de mon tout premier stage, et bien que ce fut un semestre éprouvant, vous avez su me donner mon envol avec humanité et prestance, ce dont je vous suis profondément reconnaissante. Votre sens clinique et votre expertise auront été un modèle tout au long de mon parcours. Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements et de mon estime.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Frank Zerbib, je vous remercie d'avoir accepté de me guider dans cette étape cruciale de mon parcours professionnel, de votre confiance, et de vos conseils avisés. Je suis fière d'avoir pu travailler à vos côtés, et je vous remercie de votre accompagnement durant ces années d'internat, ainsi que de m'avoir transmis le goût de notre belle spécialité. Je tiens également à vous remercier de nous faire progresser avec rigueur. Merci pour vos chaleureux repas semestriels, ce qui permet de tisser le lien d'une gastroteam soudée... Soyez assuré de mon profond respect, de ma sincère reconnaissance, et de ma grande admiration.

A notre rapporteur de thèse et membre du jury,

Madame le Docteur Sabine ROMAN,

Nous sommes honorés que vous ayez accepté d'évaluer l'intérêt scientifique de ce travail et nous vous en remercions. Nous vous sommes reconnaissants pour le temps que vous avez accordé à l'amélioration de notre travail grâce à votre expertise émérite concernant le reflux. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Jean-Frédéric BLANC, membre du jury

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse, bien que le pyrosis puisse s'éloigner de vos centres d'intérêt professionnels. J'ai eu la grande chance de grandir à vos côtés durant mon internat, et vous avez été un exemple de calme et de compréhension. Je tiens à vous remercier de votre disponibilité, de vos jugements toujours pondérés, et de vos brillantes explications. Merci de présider avec brio l'organisation de nos cours de DES inter-régions, et d'en faire un moment si agréable pour tous. Veuillez recevoir le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

Madame le Docteur Charlotte DULERY,

Tu me fais l'honneur de juger ce travail, et je t'en suis reconnaissante. Tu as guidé mes pas durant l'internat, d'abord lors de mon tout premier stage où tu t'es montrée rassurante et disponible, puis plus vieille en m'aidant à mettre le cap au caecum et à démêler les situations abracadabrantes du téléphone d'avis... Tu m'as donné confiance, avec ton calme à toute épreuve, et ce sourire qui est tien, tu as été ma « Mummy gastropode ». Je tiens à te remercier de la grande famille que tu as créée, par ton investissement en tant que référente, dans l'organisation des cours de DES, et par ces dancefloors enflammés jusqu'à point d'heure ! Tu es un grand médecin et une femme que j'admire beaucoup. Trouve ici le témoignage de ma sincère reconnaissance, de ma grande estime et de mon amitié.

A toutes les personnes qui m'ont guidée, et aidée à avancer tout au long de cet internat :

Aux volcaniques équipe du C3 et de l'unité 13, merci tout particulièrement à Clément, Carmenita, Pauline d'être restés impassibles face au « euh..comme d'habitude ! »

Au Dr Florian Poullenot, à nos débuts ensemble au C3, à tes incroyables imitations, et à cet humour qui t'est propre et qui a éclairé nos visites de nombreux fous rires.

Au Dr Clément Subtil, merci de ta grande gentillesse et de ton écoute, merci d'avoir fait de chaque jour une pépite vestimentaire.

Au Dr Edouard Chabrun, ledit « Eddy Catbrown », merci de ton enseignement, de ton écoute, de ton humour et de ces petits pas chassés dont tu as le secret !

Au Dr Pierre-Henri Bernard, merci de votre expertise, merci pour ces innombrables fous rires à écouter vos histoires de vie, je n'oublierai jamais votre apparition en boubou africain au diner de fin de stage...

A Vanouss et Amél, pour avoir partagé ce semestre de la muerte à 13, à nos coups de cœur, nos coups de gueule, et à cette belle amitié née depuis...

Au service du Dr ROUX au Bouscat, merci au Dr Dominique Roux et au Dr Sophie Pesquet pour leur patience à mes débuts d'endoscopie, au Dr Boraud-Dufour pour sa disponibilité, ainsi que l'équipe paramédicale.

Au service de radiologie du Pr Trillaud, aux Dr Nora FRULIO, Dr Cecile SALUT, Dr Pantheileimon PAPADOPOULOS et Dr Pierre BALAGEAS d'avoir pris le temps de m'encadrer et de me former, et de ne pas avoir été effrayés par mes malaises au vascu ! A mes co-internes, merci pour leur aide précieuse lors des journées de l'enfer au scanner, et ces nombreux fous rires : Cédric mon Noach Kebla, Eva la volcanique, et Sandy la réfléchie.

A la familiale équipe du B3, merci les filles, tout particulièrement Eva, Mylène, Elise, Myriam, Christelle pour votre sourire, votre compréhension, et vos attentions alors que le service peut être parfois bien lourd pour le moral d'un jeune toubib !

Au Docteur Faiza CHERMAK, pour ton grand cœur, ton grain de folie, et ton expertise,.

Au Docteur Jean-Baptiste HIRIART, merci de ta patience, et de ton calme malgré tes 775 appels à la minute !

Au Docteur Julien Vergniol, merci de ta disponibilité, de ton aide au raisonnement et de ton humour.

A mes cointernes, Audrey, Baby C, et Benji merci pour ces fous rires, et ces petages de cable au son de Camel Power Club.

Au service de gastro-entérologie du CHT de Papeete, au Taote LORIA, Taote BEAUGENDRE, merci pour votre dynamisme, votre patience aux endoscopies avec la gynéco-gastro-entérologue, et votre approche multi-culturelle ! Par ailleurs, je n'oublierai jamais ce baptême de voltige au-dessus du lagon ! Maururu à toute l'équipe paramédicale pour votre grand cœur, vos accents chantants, et cette bonne humeur !

A mes co-internes du Pacifique : mes collocs du love La Patronne et Roro, Mahaut la dynamite, Dédé ma petite girouette au grand cœur, Apo tes gaffes et ton ukulele, Clem et Alex toujours plus authentiques, PH et Flo et ce beau souvenir du mur des requins à Faka, Atea , Vic, les collocs Manuia, Lotus, Cocoloc, et Manureva et à ma petite Aurélie !

Au service des endoscopies des USN, « Ô combien de colons et autant de sphincters, nous franchîmes ensemble, avec le même élan, à l'envers du marin qui voit partir la terre, nous allions dans le noir vers des lieux moins cléments »

Spéciale dédicace aux chouchous Jean-Luc et Pierre-Yves les guys, Caro, Nath, Véro, Sylvia, Aurore et Cathy.

Au service des explorations fonctionnelles digestives, et tout particulièrement un grand merci à Sylvie Rispal pour ta grande patience, ta disponibilité, et ce travail fourni pour faire remplir tous ces questionnaires aux patients...Sans toi, ce travail n'aurait pas vu le jour !

A mes co-internes de gastro (parfois devenus chefs)

Laurette (bière love rock'n'roll and cancerologie), Audrey (#colopegbrushing), François, Julie la tornade , Vincent l'impassible. Les autres Sarah, Pauline, Audrey M, Lulu, Hélène, Marie, Cécile, Margot, Elsa, Anne, Tess, Fanny, Thomas, Gauthier, Bérénice, Marie, Doriane, Marianne, Paul !

Ma promo d'enfer : Mimin, mon petit mimin, on s'est vite trouvées..force est de constater que la même passion pour le zouklove ça rapproche! Merci à toi pour ta grande humanité, ton naturel, ta TSH toujours dérégulée, merci pour ce duo de dindes qu'on a formé ! Je suis heureuse de ta suite mon chat, bonne route à toi...

Matou, la virevoltante, consciencieuse, et fêtarde Palloise, merci de ton amicale présence au fil des semestres

Emma ma Salmonne, pour ton calme, ton humour vif, et ta détermination tranquille, merci de ton écoute et de ta patience en tant que référente, merci de ton amitié

Fatou, tant de joie de vivre, de courage, et d'éclats de rire dans un si petit bout de femme...je suis fan ! A nos futures soirées Réunionnaises

Réda, soldat Boudiaf, le bulldozer le plus bordélique de toute l'histoire des temps...pour ces centaines de tasses à café lavées à ta place, pour ton esprit cultivé, et ta curiosité merci !

Caro merci pour ton très grand cœur, ta maturité et tes rêves

Au service de réanimation digestive du Professeur Alexandre OUATTARA, merci au Docteur Cathy FLEUREAU, au Docteur Olivier JOANNES-BOYAU, au Docteur Antoine DEWITTE, au Docteur Pauline CARLES, au Docteur Guya-Matelda LEGER-NAPOLITANO, au Dr Stéphanie ROULLET, au Dr Alice QUINART, au Docteur Elsa DELOGE, au Docteur Enio FURUDOI, au Docteur Frédérique PRIEM, au Docteur Simon MONZIOLS. Merci à tous pour cet enseignement de votre belle spécialité, j'ai bien retenu la leçon : le lactate...et l'urine !!! Merci de votre chaleureux enseignement, de votre confiance et de votre supervision rassurante ! Mais bien sur aussi merci pour ces cafés à fous rires, j'aurais quand même appris que les myopathes mineurs avaient quelques privilèges...

A mes co-internes de la muerte : Juju la pétillante spontanée mummy du groupe, Jacobs l'entière qui fait pousser les meilleures tomates de Bordeaux, Max l'homme qui ne retenait aucun prénom malgré son bien grand cœur, ses caleçons fluos et son encéphalos..., Thibaut merci pour ton humour acide, ton esprit affuté. Et enfin Pierre merci pour ta prévenance, ta sincère gentillesse, ton humour à toute épreuve, merci pour nos soirées révisions-ppt-abstracts-pizza-bières-débats sur la vie, ton coaching, nos échanges de sons et de bouquins et ta précieuse présence ! Machicoulis...CAP !

Merci à vous de m'avoir supportée, drivée, entourée dans cette dernière ligne droite, mais encore et surtout merci pour ces cours de physiopath entre deux fous rires, ces visites concours de lancers de saucisses, et votre pudique respect en cas de vagal !

Et enfin, merci au Docteur Michel MADRAS, au Docteur Bruno LAPUYADE et au Professeur Christophe LAURENT ou pour les intimes Michou, Bruno000 et CL pour avoir fait battre mon cœur pendant ces quatre années...

A ma famille :

Mes très chers parents,

Merci de m'avoir accompagnée avec tant d'amour, de confiance et de bienveillance, durant ce parcours parfois éprouvant, depuis mon départ du caillou... il y a 10 ans.

Merci d'avoir toujours cru en moi, d'avoir su m'apaiser, et donner vie à mes rêves.

Mais surtout, merci de me rendre fière d'avoir une souche famille si formidable, ce joyeux bazar, cette jolie tribu de Pom'trotteurs. Nem, inférieur à trois !

Lambert

Merci pour ces nombreux messages, ces coups de fil de soutien...je plaisante !

Mais plutôt merci de m'aimer de cet amour qui n'a besoin ni de mots_ni de rendez-vous, mais qui a la puissance et la sincérité de la fraternité. Je suis fière chaque jour de l'homme que tu es devenu, gardes ces rêves fous, nourris par tant d'ingéniosité et d'intelligence, de musicalité et ce grand cœur... tu es une belle personne mon frère.

Mamie

Pour tous tes récits partagés, pour ta force de caractère, nos petits moments "priviliégiés", et cette douceur qui a toujours émané de toi.

Marc et Martine, Ju, Hugo et Tom, merci à cette tribu d'Auvergnats Parigots qui a su guider mes premiers pas Parisiens

Danièle, Roland, Carole, merci pour ces bons souvenirs de Noël Avignonnais

Les Breugnon

Emma: Ma copie conforme et mon opposée, ma confidente, merci d'éclairer ma vie de ta spontanéité et de tes rires depuis ce tout premier jour d'école...sans rancunes ! Merci de m'offrir ta précieuse amitié, de n'avoir jamais lâché ma main...que j'ai de la peine, que je rie ou que j'expérimente la cuisine Hollandaise ! On ne compte bien sûr plus nos aventures...chat perché, boums, virées en brousse, campings sur les îlots, premières histoires de coeur, nos années Parisiennes, nos vacances...A toutes celles qui nous attendent !

Charlotte et François, merci de m'avoir ouvert les bras de votre famille, Charlotte merci pour tes affectueuses attentions, François je n'oublierai jamais ces tartines de pain viennois au Nut' à la sortie de l'école !

Les naines, mon Bouchon, ma Pépé, quel bonheur de vous avoir vues grandir et de voir les jolies femmes épanouies que vous êtes devenues !

Les Poux : **Jeff, Claudine, Anne-Cé et Coco**, les « cousins » d'Auvergne, merci pour ces moments Bougnats et sur le Bassin !

A mes amis :

Clairon : Mon Clairon, ma Choucroute, la créative, l'entière, la fonceuse, l'attentionnée...Merci pour ton sens inné de la répartie, ton girlpower, tes bons conseils et ta précieuse franchise ! J'ai tellement aimé vivre avec toi au rythme de nos discussions infinies sur la médecine, l'amour, la politique, au rythme de nos échanges de garde-robe, de nos apéros sur les toits de bordeaux, nos soirees pyjamas...que l'avenir nous offre encore des moments par milliers.

Ma bande de zouz' ...mes chicas, celles avec qui je partage tout :

Marine, mon ouistiti engagé, entier, la reine de la gaffe et de la pépite ... Depuis l'enfance, ton soutien et ta présence ont réchauffé ma vie, je n'oublierai jamais nos moments danse, cette passion commune, nos debriefs parisiens, notre voyage Guatemaltèque, continues de t'épanouir comme tu le fais sur notre Caillou ! Merci de faire partie de ma vie

Laura, merci pour ton écoute, ta générosité, ton humanité, ton énergie et ton sens de la fête , merci pour ta présence rassurante et tes mots sages quel que soit le jetlag ou l'endroit du monde où tu te trouves. Merci d'aimer furieusement la vie !

Margot, mon petit bout-en-train, celle qui est toujours motivée, celle dont le sourire resplendit toujours, sous le feu des paillettes ou backstage ! Depuis nos premiers pas en tutu, tu as parcouru un magnifique chemin... bonne route !

Audrey, merci pour ta force, ta loyauté, ton dynamisme et nos virées parisiennes. Merci de m'avoir tractée pendant ces longues révisions de mathématiques (les équations à double inconnue, le carré de l'hypoténuse du cosinus de Thalès ...) A notre avenir !

Loulette, ma voileuse du bout du monde, merci pour ta douceur, ta sensibilité, tes yeux d'artiste et ta plume qui n'a jamais été effrayée par les km...merci pour ta grande amitié

Alice, ma sista-G, l'altruiste, la convaincue, merci de m'avoir révélé les secrets du reggaeton au QG pendant nos virées sur les baies ! Aux prochains bootyshake !

A mes amis Parigots de l'externat :

Débo : Celle dont le sourire ne s'efface jamais, merci pour ta grande maturité, ton calme rassérénant, et nos longues discussions d'amour et de religion ! Merci d'avoir été mon parachute ces dernières éprouvantes semaines, je ne te remercierai jamais assez d'avoir relevé tes manches pour m'aider...Merci pour ta loyale amitié

Caro : Ma farcite, la plus vindicative et têtue de mes copines, et celle avec le plus grand cœur ! Merci d'aimer simplement la vie, et d'aimer la vie simple ! A nos futurs débats !

Camcam : Notre convivial Faisant Fonction de Calédonien, merci pour ton amitié bienveillante. Petite pensée pour Elsa, merci de rendre notre Cam heureux, et grâce à vous deux, mon scalp est come neuf !

Camille G : Pour ton calme et ta maturité si précieux lors des longues et intenses révisions de D4 agrémentées de petits repas Libanais.

A ma tribu de Calédocteurs, et aux Calédoniens

Me Buche, merci d'avoir été notre maternel et patient tremplin de cette longue aventure!

Le Poulailier : **Djoulaï, Poapi, Soch** et notre coq...**El Thibaut** pour ces belles années de colloc, ces moments forts par dizaines, ces quelques coups de gueule historiques..et surtout pour cet appart' sans fenêtre, ces Chocapic à foison et ces soirées réussies ! Merci d'avoir été ma famille dans cette jungle Parisienne, merci pour votre soutien sans faille pour préparer ce concours, merci pour votre chère Amitié

Jojo et Kaly, pour ces moments glisse, slack, ou ces nombreux jeudicks 😊

Tomtom et son joli coup de pinceau, Tachou, Caro, Didine et Chamylou, Loulou et Camille, mon Bao et notre amour des blagues pourries, Manue, Lolo, Olivia, Sarah, Morgane et Dam, Cam, Toto et Rose, Mick pour ton esprit d'initiative et ta pêche incroyable, Véro, Babo, Nono, Graz et Kesh, Dodo, Clem... à toutes les futures grintas !

Rémi M, pour ton amitié et ces heures passées à refaire le monde en voiturette

A mes amis Bordelais

Freda, la simplicité, l'heureuse, l'Agennaise, ma partenaire de soirées vin/pizza avec debriefs sentiments, de figures de slackline, de merveilleux trip Lapon à base de cils gelés et d'aurores boréales. Merci de ta solide amitié, de ton sourire invincible et de ta grande sensibilité !

Maxou, mon coup d'oeur de l'internat, ce grand cœur auprès duquel je me suis réchauffée souvent entre deux achats de tancarvilles ! Clin d'œil à Fab, merci de rendre Max heureux !

Soso, Pétuche, Thomas, Greg et Claire, Macha, Aïda, Amandine A, comme c'est beau de voir tout le chemin qu'on a parcouru...

Et enfin Rémi, merci d'avoir foncé tête baissée, de me supporter avec tant de patience et de faire de chaque jour un fou rire ! Merci pour ton soutien indéfectible. J'ai beaucoup de chance que toi, ta tortue et ton accent m'ayez adoptée...Je suis fière de la personne que tu es ! O oe to'u e'a ia mитай to taua here no to taua here no te tau i mua nei

Table des matières

I-INTRODUCTION	13
II-GENERALITES.....	15
RGO TYPIQUE	15
1-Définition.....	15
2-Physiopathologie.....	15
3-Clinique	17
A- Manifestations digestives	17
B-Manifestations extra digestives	17
4-Explorations complémentaires	18
A- La fibroscopie oeso-gastro-duodénale.	18
B- La pH-métrie des 24 heures	19
C-pH-impédancemétrie œsophagienne	20
5-Prise en charge thérapeutique du RGO	21
A-Mesures hygiéno-diététiques	22
B-Alginates et anti-acides.....	22
C- Antisécrétoires :	22
D-Stratégie thérapeutique	23
E-Chirurgie anti-reflux	24
RGO RESISTANT AUX IPP	25
1-Définition.....	25
2-Comment progresser ?.....	25
3- Physiopathologie : comprendre la résistance au traitement.....	26
A-Documenter un reflux persistant :	26
B-Mécanismes de résistance au traitement.....	27
4-Prise en charge thérapeutique RGO résistant aux IPP	27
A-Traitement pharmacologique	27
B-Traitement chirurgical.....	28
HYPERSENSIBILITE AU REFLUX	28
1-Définition.....	28
2-Physiopathologie.....	29
3-Présentation clinique et explorations complémentaires.....	30
4-Traitement.....	30
PYROSIS FONCTIONNEL.....	32

1-Définition.....	32
2-Physiopathologie.....	32
3-Diagnostic clinique et paraclinique	34
4- Traitement.....	35
III-PATIENTS ET METHODES.....	39
A-Population.....	39
B-Design de l'étude	39
C-Analyses statistiques	42
IV-RESULTATS	43
A-Caractéristiques des patients	43
B-Caractéristiques impédancemétriques.....	44
1-Syndrome de chevauchement RGO/Hypersensibilité au reflux	44
2-Syndrome de chevauchement RGO/Pyrosis fonctionnel :.....	45
3-Comparaison des groupes hypersensibilité au reflux et pyrosis fonctionnel	47
4-Comparaison de groupe RGO/ Pyrosis fonctionnel à un groupe témoin avec pyrosis fonctionnel	48
V-DISCUSSION :	51
VI-CONCLUSION.....	55
VII-BIBLIOGRAPHIE	56

LISTE DES ABREVIATIONS :

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

FOGD : Fibroscopie Oeso-Gastro-Duodénale

GABA : Gamma Amino Butyric Acid

HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale

IMC : Indice de Masse Corporelle

IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

NERD : Non Erosive Reflux Disease

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PAS : Probabilité d'Association Symptomatique

RGO : Reflux Gastro-Œsophagien

RDQ : Reflux Disease Questionnaire

SI : Symptom Index

SIO : Sphincter Inférieur de l'Œsophage

TEP : Tomographie par Emission de Positons

USI : Unité de Soins Intensifs

VSI : Visceral Sensitivity Index

I- INTRODUCTION

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est une pathologie fréquente affectant 10 à 20% de la population occidentale (1), ayant un impact négatif important sur la qualité de vie (2), et dont le coût de prise en charge est élevé.

On décrit classiquement le RGO typique dont les symptômes sont le pyrosis et les régurgitations, et le RGO atypique comprenant toute autre manifestation digestive ou extra-digestive.

La prise en charge habituelle de première intention dépend de la fréquence et de la sévérité des symptômes, mais le traitement antisécrétoire par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) en reste le pilier, et a prouvé une grande efficacité sur la cicatrisation muqueuse œsophagienne. Cependant, environ un tiers des patients restent symptomatiques sous IPP en raison d'une incompétence sphinctérienne ou d'une hypersensibilité œsophagienne au reflux, mais plus souvent encore en raison de troubles fonctionnels œsophagiens fréquemment associés à d'autres troubles fonctionnels digestifs.

La pH-impédancemétrie réalisée sous traitement permet une avancée diagnostique majeure, puisqu'elle permet de classer les patients avec symptômes réfractaires en reflueurs persistants, œsophage hypersensible, ou pyrosis fonctionnel.

Néanmoins les troubles fonctionnels œsophagiens peuvent coexister avec le RGO, réalisant alors un syndrome de « chevauchement ».

Considérant la prévalence du reflux gastro-œsophagien dans la population générale, et la large utilisation des IPP, le reflux réfractaire est devenu la principale forme de présentation du RGO pour le gastro-entérologue. Pour cette raison, il est important d'envisager de nouvelles cibles thérapeutiques. En cas de syndrome de « chevauchement » entre le RGO et les troubles fonctionnels œsophagiens, l'ajout d'un traitement modulateur de la douleur pourrait permettre l'amélioration symptomatique.

Cependant, il n'existe actuellement pas de données dans la littérature, sur les caractéristiques cliniques et impédancemétriques qui serviraient à identifier ces patients avec syndrome de « chevauchement ».

C'est la raison pour laquelle nous avons mené cette étude dont :

- l'objectif principal était de définir les caractéristiques cliniques des patients avec syndrome de chevauchement avec le RGO, en comparaison des patients avec pyrosis fonctionnel et hypersensibilité au reflux.
- les objectifs secondaires étaient de déterminer les caractéristiques impédancemétriques de cette population, et d'établir la prévalence d'autres troubles fonctionnels digestifs chez les patients avec syndrome de chevauchement

II- GENERALITES

RGO TYPIQUE

1- Définition

Il est important de différencier les épisodes de reflux et la maladie reflux.

Les épisodes de reflux sont le passage du contenu gastrique dans l'œsophage, et peuvent être physiologiques.

La maladie est définie par l'existence de symptômes de reflux et / ou l'existence de lésions muqueuses œsophagiennes. Le reflux du contenu gastrique est alors anormalement acide, prolongé et/ou fréquent.

Sa prévalence est croissante depuis 1995, estimée entre 2,5% et 33% selon les régions du Monde, avec une forte prédominance en Amérique du Nord et en Europe. (1)

2- Physiopathologie

Pathologie multifactorielle, le RGO est de physiopathologie complexe.

Il existe deux grands groupes de facteurs :

- La défaillance de la barrière anti-reflux : le passage du liquide gastrique vers l'œsophage est favorisé par un gradient de pression abdomino-thoracique défavorable.

La barrière anti-reflux est constituée par tous les éléments s'opposant à ce passage rétrograde:

- Sphincter inférieur de l'œsophage (SIO): épaissement de la couche circulaire musculaire de l'œsophage, il est le siège d'une contraction tonique permanente d'origine mixte myogène et neurogène dont la traduction clinique est la pression de repos
- Le diaphragme, notamment les piliers, la pince diaphragmatique, l'angle de His
- La localisation intra-abdominale du SIO

Les anomalies favorisant le RGO sont principalement les anomalies motrices du SIO : hypotonie du SIO et relaxations transitoires spontanées. La pression de repos du SIO est plus faible chez les patients présentant un RGO par rapport aux sujets sains, mais il existe des chevauchements de valeur entre les deux groupes. Cette hypotonie représente le mécanisme du RGO chez certains patients et est plus souvent responsable de lésions muqueuses. (3)

Les relaxations transitoires spontanées sont des relaxations indépendantes de la déglutition et représentent le mécanisme principal des épisodes de reflux chez le sujet sain ou chez le patient reflueur.

Ces relaxations transitoires sont liées à un réflexe vago-vagal à point de départ gastrique après activation de mécanorécepteurs par la distension gastrique. Les voies afférentes vagues vont se projeter sur un noyau bulbaire, et les voies efférentes vont entraîner la relaxation du diaphragme crural et du SIO. Différents récepteurs peuvent moduler ce réflexe, notamment les récepteurs à la cholécystokinine, à la sérotonine de type 5 HT3, les récepteurs à l'acide gamma amino butyrique (GABA), au glutamate. Les récepteurs de type GABA sont particulièrement impliqués dans la régulation par l'inhibition des relaxations transitoires. Ces récepteurs sont présents au niveau d'une part des mécanorécepteurs gastriques, et d'autre part au niveau des terminaisons nerveuses afférentes en région bulbaire (ce qui constitue une cible thérapeutique) (4)

- Les facteurs influençant la perception des reflux

- Le reflux : volume, toxicité : la présence de bile associée à l'acide est connue pour aggraver la toxicité de l'épisode. (5). L'augmentation de la sécrétion acide gastrique est observée en cas d'infection aiguë à *Helicobacter Pylori*, en cas de syndrome de Zollinger Ellison. Depuis quelques années, a été mise en évidence une poche acide gastrique, surnageant au-dessus du bol alimentaire, dont la taille et la localisation supra ou infra diaphragmatique seraient associées à la sévérité des reflux. (6)
- La clairance œsophagienne diminue le temps de contact du matériel toxique avec la muqueuse œsophagienne et donc les lésions muqueuses. On différencie la clairance chimique salivaire qui tamponne le reflux, et la clairance physique liée aux contractions œsophagiennes (l'hyposalie et les troubles moteurs œsophagiens altèrent la clairance et aggravent le reflux).(7)
- La résistance de la muqueuse œsophagienne : chez les reflueurs, il a été mis en évidence une augmentation de l'espace intercellulaire favorisant la rétrodiffusion acide au contact des récepteurs œsophagiens dans la sous-muqueuse.(8)
- La sensibilité œsophagienne : une hypersensibilité œsophagienne peut être liée soit à une sensibilisation périphérique préalable des récepteurs œsophagiens ou duodénaux par la présence répétée respectivement d'acide, ou de lipides (9) ; soit elle peut être liée à une anomalie d'intégration centrale du message douloureux, pouvant notamment être influencée par le stress. (10,11)

3- Clinique

A- Manifestations digestives

Les symptômes typiques, sont décrits comme spécifiques (12), bien que leur présence ne soit pas constante :

- Le pyrosis, qui est une douleur ou un inconfort à type de brûlure, avec irradiation ascendante rétrosternale
- Les régurgitations acides ou alimentaires
- Le syndrome postural

Les symptômes atypiques sont les suivants :

- Les épigastralgies
- La dysphagie
- L'odynophagie

Leur présence n'est pas suffisante pour porter le diagnostic de RGO.

B- Manifestations extra digestives

- Une douleur thoracique rétrosternale pseudo-angineuse pouvant faire évoquer un syndrome coronarien (60 % des douleurs thoraciques à coronaires saines admises en USI seraient d'origine œsophagienne dont 30 % serait attribuable au RGO)(13)
- Les manifestations ORL sont des symptômes multiples, difficiles à faire préciser et le bilan organique ORL est souvent négatif : enrrouement, brûlures ou paresthésies pharyngées, sensation de jetage postérieur, globus hystericus...(14)
- Les symptômes respiratoires tels qu'un asthme, une toux chronique inexplicquée qui peut être associée à un RGO dans 10 à 40 % des cas (15)

L'impact sur la qualité de vie des manifestations typiques ou non du RGO est important, avec notamment une diminution de la productivité au travail (16). Il n'existe pas de corrélation entre les lésions endoscopiques et la sévérité du retentissement (17).

4- Explorations complémentaires

Elles ont pour but de répondre aux questions suivantes :

- Existe-t-il un reflux pathologique ?
- Le reflux est-il responsable des symptômes ?
- Quelle est la sévérité de la maladie ?
- Quel traitement proposer ?
- Si le traitement est inefficace, pour quelles raisons ?

A- La fibroscopie oeso-gastro-duodénale

L'endoscopie digestive haute est l'examen de première intention, et est indiquée :

- En cas de symptômes récidivants ou persistants sous traitement
- En cas de symptômes atypiques
- En cas de signes d'alarme : dysphagie, altération de l'état général, anémie, hématurie ainsi que chez les patients de plus de 50 ans car ils sont plus à risque de néoplasie.

La FOGD a un intérêt :

- Diagnostique : lorsqu' elle est pathologique et montre une œsophagite peptique, elle permet d'affirmer le diagnostic de RGO. Cependant, si elle est normale (dans 20 à 50 % des cas), elle n'élimine pas le diagnostic. (18)
- Pronostique : la sévérité de l'œsophagite peptique est corrélée à l'importance du reflux, au risque de récurrence, à la réponse au traitement.
- Elle permet de rechercher des complications de type sténose peptique, endobrachyoesophage, lésions néoplasiques.

B- La pH-métrie des 24 heures

Elle a été longtemps considérée comme le "gold standard" pour le diagnostic du RGO pathologique. Elle permet d'enregistrer le pH dans l'œsophage en continu, sur 24 heures.

L'analyse quantitative est représentée par le nombre de reflux gastro-œsophagiens et surtout par l'exposition acide œsophagienne des 24 heures. Elle objective les épisodes de reflux acide grâce à la chute du pH œsophagien < 4.

L'analyse qualitative évalue la relation temporelle entre les symptômes et les reflux enregistrés grâce à l'index symptomatique et à la probabilité d'association symptomatique. (19) (20) (21)

La pH-métrie sans traitement permet donc de déterminer s'il existe un reflux pathologique (exposition acide anormale), un œsophage acido-sensible (pH-métrie normale mais bonne concordance symptômes/reflux), un pyrosis fonctionnel (exposition acide normale et absence de concordance symptômes/reflux).

Il existe 2 méthodes de pH-métrie :

- Filaire où le pH œsophagien est mesuré grâce à un cathéter disposé par voie trans-nasale dans le bas œsophage, et relié à un boîtier externe d'enregistrement.

Les limites de cette technique sont :

- Une diminution de la sensibilité en cas de tolérance médiocre, la diminution de l'activité ou des repas, ce qui peut réduire le nombre de reflux. De plus l'enregistrement peut être trop court pour saisir les symptômes.
 - L'absence de détection des épisodes de reflux peu ou non acides, en particulier chez les patients sous traitement inhibiteur de la sécrétion acide.
- Sans fil (capsule BRAVO©) où le pH est mesuré grâce à une capsule fixée dans le bas œsophage sans cathéter, et les données sont transmises par téléométrie à un boîtier externe d'enregistrement.

Elle permet une meilleure tolérance (22), et des enregistrements plus prolongés jusqu'à 96 heures, ce qui entraîne un gain diagnostique. (23)

La pH-métrie doit être réalisée, dans la mesure du possible, en l'absence de traitement inhibiteur de la sécrétion acide (inhibiteur de la pompe à protons). Cet examen est réalisé en ambulatoire et l'analyse des résultats se fait au retrait du cathéter ou de la capsule.

Les indications de pH-métrie sont la présence de symptômes atypiques avec FOGD normale, la persistance de symptômes sous traitement ou dans le bilan préopératoire de fundoplicature en cas de reflux non préalablement documenté.

C- pH-impédancemétrie œsophagienne

La pH-impédancemétrie s'est beaucoup développée au cours des 15 dernières années, en raison des limites rencontrées avec l'utilisation de la pH-métrie : la composition du reflux post-prandial immédiat est essentiellement non ou peu acide, de plus le rendement de la pH-métrie sous traitement est décevant, que les symptômes soient typiques ou atypiques .(24)

Le principe est de mesurer la résistance électrique dans la lumière œsophagienne qui est l'inverse de la conductivité exprimée en ohms. Pour ce faire une différence de potentiel est appliquée entre 2 électrodes et ce couple d'électrodes permet de mesurer la conductivité du courant. L'impédance varie en fonction de la nature des bolus présents dans la lumière œsophagienne.

La présence de liquide dans l'œsophage fait chuter l'impédance, à l'inverse de l'air puisque ce dernier augmente la résistance au passage du courant électrique entre les 2 électrodes. La sonde d'impédancemétrie présente plusieurs couples d'électrodes et permet de suivre le déplacement du bolus le long de ces différents couples, informant sur le sens du déplacement du bolus : antérograde ou rétrograde correspondant respectivement à une déglutition ou un reflux. Une mesure couplée du pH permet de préciser le caractère acide ou non du reflux. Ainsi la détection des épisodes de reflux est réalisée par l'impédancemétrie ainsi que la détermination de leur nature liquide, solide, ou mixte. L'enregistrement couplé du pH permet de classer les épisodes de reflux en acide (pH<4), peu acide (pH 4-6), peu alcalin (pH> 6).

La pH-impédancemétrie permet aussi d'apprécier la clairance œsophagienne : physique qui est appréciée sur les voies d'impédance, elle est liée à la motricité œsophagienne, et la clairance chimique des ions acides, appréciée sur la pH-métrie et liée au tamponnement des ions H⁺ par les bicarbonates salivaires.

Au total la pH-impédancemétrie permet :

- De détecter les épisodes de reflux
- De préciser leur nature
- De préciser leur distribution et notamment l'atteinte proximale
- D'évaluer la clairance œsophagienne
- Quant à la pH-métrie, elle permet de les classer en reflux acide, peu acide ou peu alcalin

La réalisation de l'examen se fait, comme pour la pH-métrie en ambulatoire, après introduction trans-nasale du cathéter, avec les mêmes conditions de calibration et d'utilisation. La

différence la plus importante est que cet examen est le plus souvent réalisé sous traitement inhibiteur de la sécrétion acide, au mieux sous double dose.

Les limites de cette technique sont :

- L'analyse semi-manuelle est très chronophage
- Le coût de la sonde est très élevé
- On retrouve des difficultés d'interprétation car certains tracés présentent une ligne de base faible et les chutes d'impédance sont difficiles à objectiver (endobrachyoesophage, stase œsophagienne).

Les indications de la pH-impédancemétrie sont nombreuses : étudier la physiopathologie du reflux, explorer la sensibilité de l'œsophage au reflux non acide, explorer la clairance œsophagienne mais l'intérêt principal est d'étudier le rôle du reflux non acide dans les symptômes persistants sous IPP, et dans les manifestations extra-digestives.

Le gain diagnostique de l'impédancemétrie est d'environ 30-40 % pour diagnostic de reflux non acide dans les symptômes chez les patients sous IPP. (25)

5- Prise en charge thérapeutique du RGO

Les objectifs du traitement sont les suivants :

- Contrôler les symptômes
- Cicatriser les lésions endoscopiques, bien qu'il ne soit pas recommandé de contrôler en endoscopie toutes les œsophagites peptiques, seules les lésions les plus sévères nécessiteront un contrôle afin de ne pas méconnaître la survenue d'un œsophage de Barrett après cicatrisation.
- Prévenir les récurrences

Les moyens pour y parvenir seront détaillés ci-dessous : les mesures hygiéno-diététiques, les alginate et les anti-acides, les antisécrétoires, la chirurgie.

A- Mesures hygiéno-diététiques

De nombreuses mesures hygiéno-diététiques sont proposées aux patients souffrant de RGO, mais seules certaines d'entre elles ont fait l'objet d'une évaluation rigoureuse scientifique :

- La surélévation de la tête du lit d'environ 15 cm au moyen de cales, pour les patients souffrant de symptômes nocturnes (26)
- Eviter un coucher trop précoce par rapport au dîner
- La perte de poids (27)

Les autres mesures n'ont pas fait la preuve de leur efficacité, bien que certaines d'entre elles relèvent du bon sens, comme éviter les repas très abondants, ou les aliments que le patient identifie comme pourvoyeurs de reflux.

B- Alginates et anti-acides

Les anti-acides et les alginates sont des traitements topiques très efficaces et bien adaptés à des symptômes peu fréquents et modérés, ils sont très populaires en raison de leur efficacité rapide et peuvent être pris à la demande sans restriction. Leur durée de vie est courte et les effets secondaires sont peu graves, et rares (troubles du transit, hypermagnésémie en cas d'insuffisance rénale chronique).

Les alginates sont des polysaccharides qui, se liant à l'eau, créent un film dans l'estomac proximal, tamponnant ou déplaçant la poche gastrique acide. (28)

Ils ne permettent pas de cicatrisation muqueuse, et ne préviennent pas les rechutes.

C- Antisécrétoires

Les antisécrétoires réduisent la sécrétion acide gastrique en agissant sur la pompe à protons, au niveau des cellules pariétales. Cette pompe à protons subit des influences des récepteurs muscariniques via le nerf vague, par la gastrine via les récepteurs G, et l'histamine par les récepteurs H2.

- Les anti H2 ont été les premiers à apporter un bénéfice significatif dans les pathologies œsogastriques liées à la sécrétion acide. Les anti H2 sont efficaces sur les symptômes et la cicatrisation en cas d'œsophagite légère à modérée. (29) Il existe un phénomène de tachyphylaxie atténuant leur efficacité sur le long terme, et ne préviennent donc pas les rechutes

- Les IPP sont très efficaces dans le traitement du reflux à la fois pour soulager les symptômes, cicatriser les lésions, prévenir les rechutes, grâce au blocage irréversible de la pompe à protons. Il faut savoir que les IPP ont un délai d'action moyen de plusieurs heures voire quelques jours pour le contrôle symptomatique. Les principaux effets secondaires, survenant chez environ 1% des patients, sont les céphalées, les diarrhées, les ballonnements.(30)

D- Stratégie thérapeutique

En première intention, la stratégie thérapeutique est la suivante

- Chez des patients de moins de 50 ans, présentant des symptômes typiques, et sans signes d'alarme : un traitement empirique peut être proposé reposant sur des mesures hygiéno-diététiques, et en fonction de la fréquence et de la sévérité des symptômes, un traitement par anti-acide ou alginate ou IPP à demie-dose
- En cas d'inefficacité du traitement de première intention, de récurrence rapide, d'âge > 50 ans ou de signes d'alarme, une endoscopie est nécessaire :
 - En absence d'œsophagite, ou en présence d'une œsophagite non sévère, des IPP à demie ou simple dose peuvent être utilisés
 - En cas d'œsophagite sévère ou de résistance au traitement, des IPP à pleine dose doivent être prescrits pour une durée de 6 à 8 semaines. Il est possible de doubler les doses, mais le gain thérapeutique est faible de 15 à 20 % (31), et on note par ailleurs qu'il n'existe pas d'AMM pour l'utilisation des IPP à double dose. Un contrôle endoscopique devra avoir lieu pour les œsophagites sévères.

Sur le long terme :

- Il pourra être proposé un traitement à la demande au moyen d'anti H2, d'anti-acide, ou d'IPP si les symptômes sont peu fréquents, modérés, et qu'il y avait des lésions peu sévères à l'endoscopie
- Un traitement d'entretien sera proposé en cas de symptômes sévères, récidivants, ou d'œsophagite sévère à l'endoscopie, les IPP seront alors utilisés à dose minimale efficace. Si les patients sont jeunes, la chirurgie est alors une option thérapeutique.

Le traitement à la demande, équivalent au traitement d'entretien en termes de satisfaction des patients, correspond à la prise ponctuelle du traitement en période où le patient est davantage symptomatique.

E- Chirurgie anti-reflux

Au terme d'un mois de traitement par IPP, quel que soit l'IPP utilisé, 70 % des patients sont soulagés de façon satisfaisante. (32). On peut alors se demander quelle est la place de la chirurgie chez les patients soulagés par le traitement médical ?

Les techniques chirurgicales utilisées sont, par voie laparoscopique, la fundoplicature totale (valve postérieure de 360 °, intervention de Nissen), ou partielle (valve de 180 ° ou 270 °, intervention de Toupet). Les résultats fonctionnels des deux techniques sont équivalents, mais la technique de Toupet est associée à moins de dysphagie post-opératoire. (33)

La mortalité chirurgicale est très faible autour de 1 %, mais non nulle, la morbidité péri-opératoire autour de 6%. (34)

Les complications de la chirurgie sont : la dysphagie chez 5 à 10 % des patients plus fréquente en cas de fundoplicature totale, le syndrome post fundoplicature caractérisé par une dyspepsie, des flatulences, des ballonnements et des difficultés d'éructation.

L'efficacité des traitements médicaux et chirurgicaux sur le soulagement des symptômes, et la prévention des récives est superposable, d'après les résultats d'une large étude Européenne menée sur 5 ans. (35)

Cependant, il semble que 75 % des patients opérés pour RGO soulagé par les IPP poursuivent la prise d'IPP au long cours, soit pour des symptômes de reflux persistant, soit pour des symptômes digestifs autres. (36) (37)

Au total, on peut proposer une chirurgie anti-reflux à un patient présentant un RGO prouvé, soulagé par le traitement IPP mais dépendant de celui-ci et ne voulant pas de traitement au long cours. Cette décision doit être prise au cas par cas, après une information honnête, et surtout réalisée par un chirurgien expérimenté.

Le bilan préopératoire doit comprendre une FOGD pour rechercher une œsophagite, une hernie hiatale ou une muqueuse de Barrett ; une pH-métrie en cas de FOGD normale, une manométrie haute résolution de référence et afin d'éliminer un trouble moteur œsophagien sévère.

RGO RESISTANT AUX IPP

1- Définition

La résistance aux IPP est définie par l'absence de cicatrisation muqueuse et/ou la persistance des symptômes de RGO après 8 semaines de traitement IPP à pleine dose. Certains auteurs définissent la résistance après un traitement par double dose. Seuls 5 % des œsophagites persistent sous traitement alors que jusqu'à 40 % des patients restent symptomatiques après traitement optimisé.(38) (39)

L'IPP résistance est plus fréquente en l'absence d'œsophagite ou en cas de symptômes atypiques.

2- Comment progresser ?

Le premier message à retenir concernant les symptômes résistants au traitement médical est que la première cause de résistance du RGO est l'absence de RGO.

Ensuite, il faut optimiser le traitement :

- La première étape est de vérifier l'observance, en effet à 1 et 6 mois, respectivement 55 et 30 % des patients respectent la prescription initiale d'IPP. (40)
- La deuxième étape est de diviser la prise en 2 fois, à jeun, 30 minutes avant les repas. (41)
- Il est également possible de changer d'IPP : pour une raison mal expliquée, certains patients vont répondre davantage à une molécule qu'à une autre.
- On peut augmenter les doses d'IPP, ce qui apporte un gain symptomatique d'environ 20 à 30 %, mais est une prescription hors AMM. (42)
- On peut associer des anti-H2 aux IPP, afin de lutter contre l'échappement sécrétoire nocturne, bien que le rôle de cet échappement sécrétoire nocturne dans la persistance des symptômes de RGO ne soit pas clairement établi. (43)
- Enfin, l'association d'alginates aux IPP est possible chez les patients conservant des symptômes intermittents. (44)

3- Physiopathologie : comprendre la résistance au traitement

A- Documenter un reflux persistant : (45)

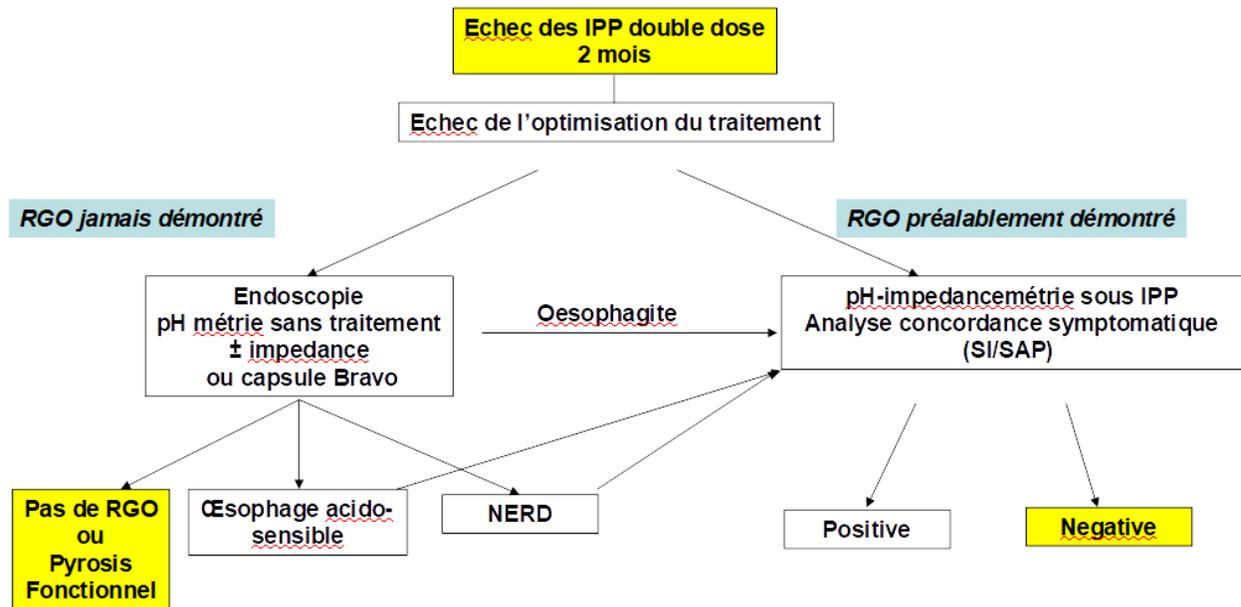


Figure 1 : Algorithme de prise en charge d'un RGO résistant aux IPP

Cet algorithme repose sur la démonstration préalable ou non d'un RGO.

Après échec d'un traitement par IPP double dose pendant 2 mois, et après échec des mesures d'optimisation du traitement,

- Si le patient n'a jamais eu de RGO documenté, il faut proposer une FOGD, une pH-métrie sans traitement voire une pH-impédancemétrie. En cas d'œsophagite, en cas de pH-métrie pathologique (NERD Non Erosive Reflux Disease), en cas d'œsophage acido-sensible (pH-métrie normale mais concordance reflux/ symptômes positive), le RGO est alors documenté. Dans toutes les autres situations, il n'y a pas de RGO ou il existe un pyrosis fonctionnel si le symptôme initial était le pyrosis.
- Si le RGO avait été préalablement documenté, ainsi que dans les situations suscitées (NERD, œsophage acido-sensible, œsophagite) il faut réaliser une pH-impédancemétrie sous traitement IPP, avec une analyse de la concordance symptomatique. Si l'association est positive, l'étude est considérée comme positive, et si l'association est négative, les symptômes observés sont considérés comme n'étant pas en rapport avec un reflux persistant.

Dans cette situation où le patient présente des symptômes persistants sous IPP, le gain diagnostique de la pH-impédancemétrie est significatif par rapport à la pH-métrie seule qui permet de mettre en évidence un reflux acide persistant dans 10% des cas. La pH-impédancemétrie permet de récupérer 30 à 40 % de patients ayant des symptômes en rapport avec un reflux peu ou non acide. Cependant il est important de garder à l'esprit que la majorité des patients, 50 à 60 % d'entre eux, n'ont pas de symptômes en rapport avec un RGO. (25) (46) (47)

B- Mécanismes de résistance au traitement

Si le patient présente bel et bien un RGO documenté, les mécanismes suivants peuvent être impliqués :

- Incompétence sphinctérienne responsable de la persistance d'un reflux acide, non ou peu acide. (25)
- Hypersensibilité œsophagienne ou œsophage acido-sensible, pathologie qui sera détaillée dans la suite de ce travail.
- On retrouve fréquemment une coexistence de troubles fonctionnels digestifs avec le RGO, leur impact est négatif sur les résultats du traitement anti-reflux. (48) (49)

4- Prise en charge thérapeutique RGO résistant aux IPP

A- Traitement pharmacologique

Si on considère l'incompétence sphinctérienne comme le principal mécanisme de persistance du reflux, il faut rappeler le rôle important des relaxations transitoires du sphincter de l'œsophage. On rappelle que ces relaxations transitoires sont liées à un réflexe vago-vagal initié au niveau de l'estomac proximal, après un relai au niveau du système nerveux central où projettent les afférences vagales ; les efférences vagales vont ensuite être responsables de l'influx inhibiteur à l'origine de la relaxation transitoire du SIO. Parmi les nombreux neurotransmetteurs impliqués dans cette boucle réflexe, les récepteurs au GABA et au Glutamate sont les plus étudiés :

- Le baclofène qui est un agoniste GABA B, a démontré dans de très nombreuses études, son efficacité dans le traitement du reflux, par un effet sur les relaxations transitoires du SIO, en diminuant le nombre de reflux et en normalisant l'exposition acide de l'œsophage. Le problème de ce traitement est qu'il présente de très nombreux effets secondaires (vertiges, nausées, vomissements, somnolence) qui en limite l'utilisation en pratique courante (50)

- Des agonistes GABA B ont été développés ainsi que des antagonistes des récepteurs au glutamate mais pour l'instant aucun profil de tolérance n'a été jugé acceptable. (51)

Concernant l'hypersensibilité œsophagienne, les anti-dépresseurs, fréquemment utilisés dans les douleurs fonctionnelles digestives, ont été étudiés dans le RGO réfractaire aux IPP avec œsophage hypersensible : les tricycliques et les ISRS semblent plus efficaces que le placebo sur les scores symptomatiques (52). Ils sont utilisés à des doses inférieures à celles modifiant l'humeur.

B- Traitement chirurgical

L'inefficacité des IPP est un facteur d'échec majeur de la chirurgie en cas de RGO réfractaire (53), on retiendra donc qu'il ne faut pas opérer les patients restant symptomatiques sous traitement.

Néanmoins, la chirurgie peut donner des résultats satisfaisants : (54) (55) (56)

- En cas d'exposition acide totale pathologique, c'est-à-dire de RGO persistant documenté par pH-métrie. La manométrie, dans ce contexte, est essentielle, afin d'éliminer un trouble moteur œsophagien sévère de type achalasie
- Et/ou en cas d'association symptômes/reflux positive à la pH-impédancemétrie.

HYPERSENSIBILITE AU REFLUX

1- Définition

Le rôle de l'hypersensibilité viscérale est bien connu dans les troubles fonctionnels digestifs et elle fait probablement le lien avec le RGO réfractaire.

En effet, la plupart des patients résistants aux IPP ont un nombre normal de reflux, qu'ils ressentent de façon anormalement importante (57)

Les patients avec œsophage acido-sensible perçoivent plus fréquemment des reflux peu acides, ou mixtes c'est-à-dire qui contiennent de l'air. (58)

L'hypersensibilité au reflux est définie, selon les critères de Rome IV, par une présentation clinique évocatrice de RGO, sans que l'endoscopie (après avoir éliminé une œsophagite à éosinophiles par des biopsies œsophagiennes), la pH-métrie ou la pH-impédancemétrie ne soient pathologiques et avec une association symptômes / reflux positive à la pH-impédancemétrie. Ces critères doivent être présents sur les 3 derniers mois avec une fréquence d'au moins deux fois par semaine, et il faut avoir éliminé un trouble moteur œsophagien.

Les données de nombreuses études suggèrent que 65 % des patients avec des symptômes typiques de RGO ne présentent pas de lésions muqueuses. (59) (60) Parmi ceux-ci, 35 % présenterait un œsophage hypersensible.

De plus, il existe un possible syndrome de chevauchement entre RGO et hypersensibilité au reflux. Il est objectivé, grâce à une pH-impédancemétrie, une association reflux/ symptômes positive chez des patients qui présentaient un authentique RGO avec lésions endoscopiques et/ou pH-métrie positive, chez qui le nombre de reflux et l'exposition acide se sont normalisés sous IPP.

2- Physiopathologie

Les mécanismes semblant être à l'origine de l'hypersensibilité au reflux sont une sensibilisation neuronale centrale ou périphérique, une altération d'intégration centrale des stimuli viscéraux, une réponse du système nerveux autonome inadaptée ; et le rôle de facteurs psychologiques est discuté.

- Une altération de la barrière épithéliale entraînant l'augmentation de la perméabilité intestinale due à la majoration des espaces intercellulaires. Ceci entraîne le passage de substances pro-inflammatoires au contact des terminaisons nerveuses entériques.
- La sensibilisation neuronale périphérique due à une surexpression de chémorécepteurs à l'acide influence la signalisation nociceptive. Récemment une étude a montré la surexpression du récepteur TRPV1 parmi une population de patients présentant un RGO. (9) Une autre étude récente a permis de montrer que l'hypersensibilité œsophagienne chez les patients présentant un reflux non érosif (NERD) était associée avec une inflammation neuronale due à une augmentation de relargage de substance P et une activation de son récepteur NK1R, qui pourraient être associées avec l'activation de TRPV1 et PAR2. (61)

- La sensibilisation neuronale centrale : l'hypersensibilité œsophagienne peut être induite par l'infusion d'acide chez des sujets sains, dans l'œsophage distal directement exposé à l'acidité (hyperalgésie primaire), mais aussi au niveau de l'œsophage proximal, éloigné de l'exposition acide (hyperalgésie secondaire). (62) (63)
- Le stress module la perception des symptômes œsophagiens

3- Présentation clinique et explorations complémentaires

La présentation clinique courante est celle de symptômes typiques de RGO, en absence de signes d'alarme, avec faible réponse aux IPP.

Comme décrit ci-dessus, en cas de résistance aux IPP, il sera important de réaliser une FOGD afin, entre autre, d'éliminer une œsophagite à éosinophiles (64,65), puis une manométrie de haute résolution pour éliminer un trouble moteur œsophagien majeur.

L'examen qui permet le diagnostic d'hypersensibilité au reflux est la pH-impédancemétrie, elle retrouve une exposition acide normale, ainsi qu'un nombre de reflux physiologique et une association symptômes / reflux positive. (66) Cette association est mesurée au moyen de deux tests :

- L'index symptomatique (SI) qui correspond à la proportion de symptômes associés à des épisodes de reflux, sur le nombre total de symptômes ressentis. Il est positif si > 50 %. (20)
- La probabilité d'association symptomatique (PAS) permet de déterminer si l'association symptôme-reflux est liée au hasard ou non. Elle est considérée comme positive si supérieure à 95%. (21)

4- Traitement

La prise en charge thérapeutique peut donc être à visée anti-reflux ou modulatrice de la viscérosensibilité.

Tout d'abord, la réassurance sur le caractère bénin de la pathologie est le premier temps de prise en charge.

Le traitement pharmacologique est empirique :

- La réponse au traitement antisécrétoire semble être plus importante dans l'hypersensibilité œsophagienne que dans les autres troubles fonctionnels œsophagiens. Les IPP peuvent être utilisés à simple ou double dose. (67)
- Le pilier du traitement de l'hypersensibilité au reflux est la modulation de la douleur par antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine, analogue des récepteurs GABA. Bien que les études soient encore rares, quelques données suggèrent par exemple que le citalopram (ISRS) a une efficacité clinique symptomatique supérieure au placebo chez les patients présentant une hypersensibilité œsophagienne. (52)

La chirurgie par fundoplicature a montré un bénéfice dans quelques études chez les patients avec hypersensibilité œsophagienne, réfractaires aux IPP, pour une association symptomatique avec des reflux acides ou peu acides. (55,68)

Cependant, il n'existe quasiment aucune donnée prospective de pH-impédancemétrie réalisée sous IPP.

La seule étude disponible concernant les indications de fundoplicature chez des patients avec RGO réfractaire aux IPP, sélectionnés par pH-impédancemétrie est la suivante : 200 patients présentant des symptômes sous IPP bénéficiaient d'une ph-impédancemétrie, 172 ont présenté des symptômes pendant l'enregistrement et 35 % avaient une association symptômes/reflux positive. 18 patients ont été opérés parmi les patients avec association symptômes / reflux positive. Parmi ces 18 patients, 17 succès opératoires ont été observés (patients asymptomatiques sans IPP) et un seul échec. Parmi les patients avec association symptômes / reflux négative, un seul patient a été opéré, sans efficacité clinique.

Bien que critiquable, non randomisée, sans données post-opératoires, cette étude est actuellement la seule qui permet de suggérer que la pH-impédancemétrie pourrait aider, sous IPP, à sélectionner les patients pouvant bénéficier d'une prise en charge chirurgicale. (69)

Au total, il ne faut pas opérer les patients avec un RGO réfractaire aux IPP, sauf

- En cas de RGO persistant documenté par pH-métrie.
- Peut-être si le RGO a été démontré et que l'association symptômes/reflux a pu être objectivée par une pH-impédancemétrie sous IPP

Les thérapies cognitives, peuvent être discutées en cas de persistance symptomatique, telles que la psychothérapie de soutien, l'hypnose, le biofeedback, et les thérapies cognitivo-comportementales utilisées dans la prise en charge d'autres troubles fonctionnels digestifs.

PYROSIS FONCTIONNEL

1- Définition

Le pyrosis fonctionnel est défini, selon les critères de Rome IV, par une brûlure ou une douleur rétrosternale, non soulagées par un traitement antisécrétoire adéquat, en l'absence d'évidence pour un RGO, en l'absence d'œsophagite à éosinophiles et de troubles moteurs majeurs de l'œsophage. Ces symptômes surviennent à la fréquence d'au moins deux fois par semaine, depuis 3 mois, avec un début au moins 6 mois avant le diagnostic.

Lorsque l'on utilise la pH-impédancemétrie comme critère diagnostique pour le pyrosis fonctionnel, la prévalence de celui-ci varie entre 21% et 39%. (70) (71). Si les enregistrements sont faits chez des patients sous IPP, alors cette prévalence s'élève à 35% à 75 % (72,73), mais il faut considérer que ces études sont réalisées dans des centres tertiaires de référence incluant des patients très sélectionnés.

Le fait de présenter un trouble fonctionnel intestinal est un facteur associé de mauvaise réponse aux IPP dans les symptômes de reflux (71), ce qui peut laisser penser que le pyrosis fonctionnel fait partie du spectre des troubles gastro-intestinaux fonctionnels.

L'évolution naturelle du pyrosis fonctionnel est la suivante : deux tiers des patients restent symptomatiques à 2 ans, et l'intensité et la fréquence des symptômes diminuent chez environ 20 % des patients. (74)

2- Physiopathologie

Il semble que l'altération de la perception viscérale soit le déterminant majeur du mécanisme de la perception des symptômes dans le pyrosis fonctionnel. Cependant, le stimulus provoquant ce pyrosis n'est pas clair, et plusieurs types de stimulus pourraient être à l'origine du même symptôme, en effet la distension induite par un ballonnet en fait partie.(75)

Il a été supposé qu'une altération de la barrière muqueuse, ou une augmentation de la perméabilité muqueuse pouvait être à l'origine de stimuli via des cytokines pro-inflammatoires.

L'altération de la barrière muqueuse est objectivée par une augmentation des espaces intercellulaires et une ligne basale d'impédance faible en pH-impédancemétrie. Différentes études ont montré que :

- Alors que le diamètre des espaces intercellulaires était similaire parmi les populations de patients contrôles et présentant un pyrosis fonctionnel, il était augmenté dans la population souffrant de RGO. On retrouve de façon peu fréquente un

chevauchement entre les patients avec un pyrosis fonctionnel et ceux avec un RGO (9% présentaient une augmentation des espaces intercellulaires contre respectivement 60 %) (76)

- La ligne basale d'impédance est plus souvent plus élevée parmi les patients avec un pyrosis fonctionnel que ceux présentant un reflux non érosif (NERD), mais il existe de grandes variations inter-individus rendant l'exploitation de ce paramètre peu fiable. (77)

Au total, il semble donc que l'altération de la barrière muqueuse œsophagienne ne soit pas un des mécanismes expliquant le pyrosis fonctionnel.

D'autres mécanismes pourraient être imputés dans sa physiopathologie tels que l'intégration centrale des stimuli œsophagiens. Après perfusion d'acide œsophagien, ou distension au ballonnet, la réaction nerveuse centrale est étudiée au moyen de potentiels évoqués corticaux, tomographie par émission de positons (TEP), ou IRM fonctionnelle (78). Ces études suggèrent que, quel que soit le stimuli nociceptif ou physiologique (normalement non douloureux), l'intégration centrale de ce message nerveux est différente entre les populations de patients avec pyrosis fonctionnel et les sujets sains. En effet, après distension œsophagienne par ballonnet, le seuil de détection du ballonnet et le seuil de première sensation douloureuse sont abaissés parmi les patients avec pyrosis fonctionnels, NERD, œsophagites érosives par rapport aux sujets contrôles. La population pour laquelle le seuil douloureux est le plus bas est celle souffrant de pyrosis fonctionnel.

De plus, il semble que la sensibilisation des chémorécepteurs à l'acide influence la réponse nerveuse des mécanorécepteurs œsophagiens sensibles à la pression, suggérant une interaction entre les différents types de récepteurs dans le mécanisme d'hyperalgésie. (79)

D'autre part, l'impact de facteurs psychologiques est discuté. Des événements de vie stressants durant les 6 mois précédant le diagnostic de pyrosis fonctionnel augmenteraient les symptômes durant les mois suivants, l'anxiété serait fortement associée avec une diminution de la qualité de vie, et la dépression serait associée à l'augmentation de consommation des traitements pour le pyrosis fonctionnel. (80)

Une autre étude objective que les patients souffrant de pyrosis fonctionnel sont plus souvent anxieux, présentent souvent un entourage social de faible qualité et des scores de somatisation élevés, par rapport aux patients avec des symptômes associés au reflux. (81)

3- Diagnostic clinique et paraclinique

Dans un premier temps il paraît très important de faire préciser correctement la nature des symptômes. Le pyrosis est défini par un inconfort ou une douleur à type de brûlure, d'origine épigastrique haute, avec des irradiations rétrosternales ascendantes intermittentes. Il est à bien différencier des douleurs épigastriques, des régurgitations, des douleurs oropharyngées.

Comme dans le RGO, le pyrosis semblerait être aggravé par certains aliments, la position allongée ou penchée en avant. De plus les patients présentant un pyrosis fonctionnel ne semblent pas différer de ceux avec un RGO en termes d'Indice de Masse Corporelle (IMC), d'âge, de consommation alcool-tabagique, de qualité de vie, et d'association avec un syndrome de l'intestin irritable. (82)

Une FOGD est recommandée en cas de signes d'alarme, d'échec du traitement empirique optimisé par IPP, et afin d'éliminer une œsophagite à éosinophiles par des biopsies.

Une manométrie haute résolution est réalisée de façon systématique avant la pH-impédancemétrie afin de localiser le sphincter inférieur de l'œsophage, et d'éliminer un trouble moteur majeur. En effet la prévalence du pyrosis dans les achalasia est d'environ 35 %. (83)

La pH-métrie classique surestime la prévalence du pyrosis fonctionnel ; en effet avec la pH-métrie tous les reflux non acides sont classés comme pyrosis fonctionnel alors qu'avec la pH-impédancemétrie, il est mis en évidence le groupe d'hypersensibilité œsophagienne, permettant l'association avec les reflux peu ou non acides dans 10 à 15% des cas. (70)

La pH-impédancemétrie, réalisée sous IPP permet d'évaluer si les symptômes sont en rapport avec un reflux de quel que type que ce soit. Les patients avec un pyrosis réfractaire aux IPP, un nombre faible de reflux, et une association symptomatique négative lors d'une pH-impédancemétrie réalisée sous IPP sont considérés comme ceux présentant un pyrosis fonctionnel. Les études rapportent que 53% à 75 % des patients ont un pyrosis réfractaire et une association symptomatique négative sous IPP. (72,73)

4- Traitement

Le traitement est empirique, et doit débiter par la réassurance du patient quant à l'absence d'évolution péjorative ; il est d'ailleurs inutile de répéter les explorations.

Depuis que la physiopathologie du pyrosis fonctionnel implique la viscérosensibilité, l'utilisation de modulateurs de la douleur tels que les antidépresseurs tricycliques et les ISRS à faibles doses semble légitime, mais il existe peu de données spécifiques pour le pyrosis fonctionnel.

Une étude récente a montré un bénéfice de l'imipramine, qui est un antidépresseur tricyclique, sur l'amélioration de la qualité de vie par rapport au placebo, mais n'est pas plus efficace que celui-ci pour le contrôle des symptômes. (84)

Une autre étude a comparé la fluoxétine (ISRS) aux IPP et au placebo dans un cohorte de patients présentant un pyrosis fonctionnel. L'amélioration clinique est franchement supérieure dans le groupe fluoxétine avec 57% de jours sans symptômes, versus respectivement 14% et 7% après un traitement de 6 semaines. (85)

De plus, les approches comportementales comme les thérapies cognitivo- comportementales, l'acupuncture, la relaxation, pourraient être bénéfiques, mais il n'existe pas de données dans la littérature concernant le pyrosis fonctionnel.

Le biofeedback n'a pas montré de bénéfice clinique dans une étude récente. (86)

La chirurgie doit être évitée chez ces patients, de nombreuses études ont rapporté de mauvais résultats fonctionnels après fundoplicature dans un contexte de pyrosis fonctionnel. (54)

Le vaste spectre des maladies œsophagiennes associé aux symptômes de reflux comprend donc l'œsophagite érosive, le reflux sans œsophagite (« non erosive reflux disease » ou NERD), et les troubles fonctionnels œsophagiens incluant l'œsophage hypersensible et le pyrosis fonctionnel.

Les mécanismes physiopathologiques conduisant à ces symptômes sont multiples et complexes et peuvent coexister. Les rôles respectifs de l'exposition acide et de l'hypersensibilité œsophagienne varient : dans l'œsophagite érosive les symptômes sont essentiellement en rapport avec une exposition acide pathologique, alors que l'hypersensibilité est prépondérante dans le pyrosis fonctionnel. Ces mécanismes sont intriqués concernant le NERD et l'œsophage acido-sensible avec respectivement une prédominance pour le reflux et l'hypersensibilité.

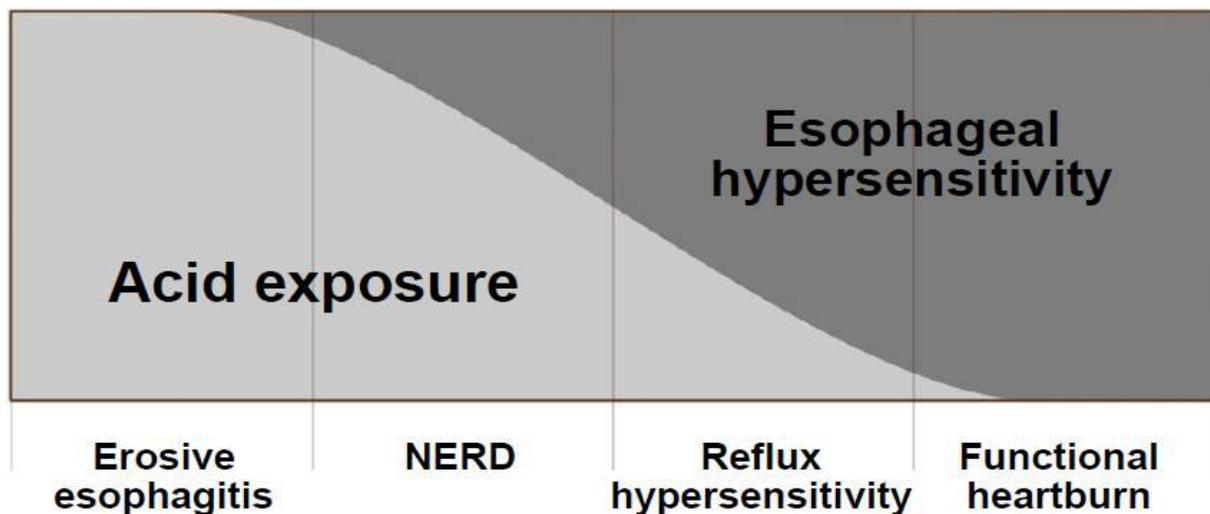


Figure 2 : Rôles de l'exposition acide et de l'hypersensibilité œsophagienne (87)

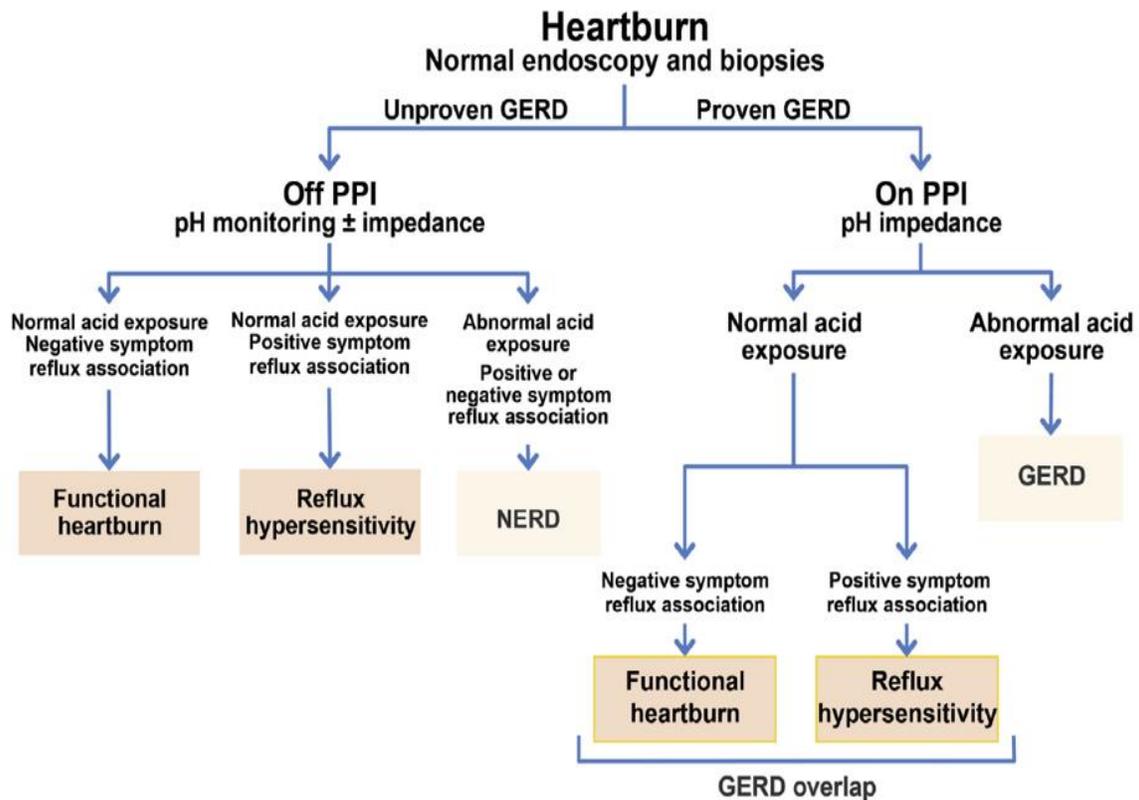


Figure 3: Phénotypes de reflux selon les résultats pH-impédancemétriques(87)

Les troubles fonctionnels œsophagiens et le RGO peuvent coexister. L'impact thérapeutique de ce « chevauchement » serait d'ajouter un traitement viscéro-modulateur au traitement antisécrétoire afin de contrôler les symptômes.

Cependant, il n'existe actuellement pas de données dans la littérature, sur les caractéristiques cliniques et impédancemétriques qui permettraient d'identifier des patients avec syndrome de chevauchement RGO/pyrosis fonctionnel et RGO/hypersensibilité au reflux.

L'objectif principal de cette étude était donc de définir les caractéristiques cliniques des patients avec syndrome de chevauchement avec le RGO, en comparaison des patients avec pyrosis fonctionnel et hypersensibilité au reflux.

Les objectifs secondaires étaient :

- De déterminer leurs caractéristiques impédancemétriques
- D'établir la prévalence d'autres troubles fonctionnels digestifs chez les patients avec syndrome de chevauchement

Le critère de jugement principal est le phénotype clinique déterminé grâce aux scores suivants : Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Visceral Sensitivity Index (VSI), Reflux Disease Questionnaire (RDQ) , qui seront détaillés dans la suite de ce travail.

Les critères de jugement secondaire comprenaient :

- Le profil impédancemétrique défini par l'exposition acide totale, couchée et debout, le nombre total de reflux, les scores symptomatiques SI et PAS.
- Le diagnostic de troubles fonctionnels intestinaux grâce au questionnaire de Rome

III- PATIENTS ET METHODES

A- Population

Notre étude rétrospective, menée entre novembre 2015 et mai 2017 au sein du service d'Hépatogastro-entérologie et Oncologie digestive du CHU de Bordeaux.

Les critères d'inclusion étaient :

- L'âge supérieur à 18 ans
- La présence de symptômes de reflux malgré un traitement IPP double dose
- Tous les patients devaient avoir bénéficié d'une FOGD et/ ou une pH-métrie des 24 heures sans traitement démontrant la présence d'un RGO (œsophagite ou endobrachyoesophage, exposition acide > 5% ou SI/SAP positifs)

Les critères d'exclusion étaient :

- La présence de troubles moteurs œsophagiens majeurs tels que l'achalasie, la sclérodermie systémique
- Un antécédent de chirurgie du tractus digestif haut
- Un antécédent de radiofréquence pour un œsophage de Barrett

Un groupe témoin de patients avec un pyrosis fonctionnel a été constitué de façon rétrospective sur la même période d'étude, dans deux centres hospitaliers : 6 ont été inclus au CHU de Bordeaux, et 16 ont été inclus au sein du service de gastro-entérologie du Pr Gyawali, à l'université George Washington de Saint-Louis (USA). Ces patients présentaient une pH-métrie normale sans traitement : exposition acide normale, et scores d'association symptomatiques négatifs.

B- Design de l'étude

Les patients adressés pour des symptômes de RGO réfractaires à un traitement IPP double dose, remplissant les conditions suscitées étaient inclus dans l'étude lors de leur consultation au CHU de Bordeaux ou dans le service de gastro-entérologie de l'université Washington.

COLLECTION DES DONNEES :

Lors de cette consultation, à l'inclusion, ils devaient remplir les différents questionnaires suivants dans le but de caractériser les symptômes et leur retentissement :

- Le score HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) afin d'évaluer le chevauchement avec des désordres affectifs. En effet ce score est validé pour identifier une symptomatologie anxiodépressive et en évaluer la sévérité. Pour ce faire, un auto-questionnaire est à compléter par le patient en fonction de son état au cours de la semaine écoulée. Les 14 items sont répartis comme suit : 7 items pour l'évaluation de la dépression (dont 1 pour la dysphorie, 1 pour le ralentissement, 5 pour l'anhédonie), et 7 items pour la mesure de l'anxiété. Le score est significatif lorsque supérieur ou égal à 8 pour l'anxiété et la dépression. (88)
- Le score VSI (Visceral Sensitivity Index) est un auto-questionnaire de 15 items permettant d'évaluer l'anxiété associée aux symptômes gastrointestinaux ; les réponses cognitives, affectives et comportementales à la peur des symptômes gastrointestinaux ainsi que leurs circonstances de survenue. Il est habituellement utilisé pour le syndrome de l'intestin irritable. (89)
- Le questionnaire de ROME est un auto-questionnaire de 22 items permettant le dépistage de troubles fonctionnels gastro-intestinaux.
- Le score RDQ (Reflux Disease Questionnaire) permet de caractériser, grâce à un auto-questionnaire de 12 items, les symptômes de reflux, leur fréquence, et leur sévérité. La somme totale du score est rapportée au nombre d'items, le seuil considéré comme pathologique est alors 3.

Lors de la consultation d'inclusion le gastro-entérologue recueillait l'âge, les principaux antécédents, les traitements du patient notamment l'IPP pris et à quelle posologie, ainsi que l'histoire de la maladie. Un examen clinique ainsi que le recueil des examens antérieurs de type FOGD et pH-métrie complétaient cet entretien.

Le RGO était considéré comme antérieurement prouvé si :

- La FOGD retrouvait une œsophagite, quel qu'en soit le grade selon la Classification de Los Angeles, ou un endobrachyoesophage
- La pH-métrie était positive : exposition acide pathologique (temps passé à pH inférieur à 4 > 5%) et / ou scores d'associations symptomatiques positifs (SI >50% et / ou PAS > 95%)

Le deuxième temps de cette consultation était la réalisation, chez le patient qui était à jeun depuis la veille au soir :

- D'une manométrie haute résolution afin de localiser le sphincter inférieur de l'œsophage avant la réalisation de la pH-impédancemétrie, et d'éliminer des troubles moteurs œsophagiens majeurs. La manométrie permet la mesure de variations de pression dans l'œsophage, se faisant le reflet de son activité contractile. Cette technique fait appel à un grand nombre de capteurs électroniques, permettant une mesure de pression circonférentielle, la représentation des variations de pression est topographique en trois dimensions. Une sonde à usage multiple de type Medtronic avec une gaine de protection est introduite par voie trans-nasale, et l'analyse informatisée se fait sur la base de dix déglutitions. Les paramètres mesurés dans notre étude étaient : la présence d'une hernie hiatale, la mesure de la pression de relaxation intégrée, la pression de repos en fin d'expiration, l'existence d'ondes prématurées avec une latence distale < 4.5 secondes, l'absence de contraction du corps œsophagien avec une intégrale de contraction distale <100. Enfin, en utilisant la classification de Chicago 3.0, la motricité œsophagienne était classée comme normale, ou altérée (troubles moteurs mineurs ou majeurs).
- D'une pH-impédancemétrie. En ambulatoire, le cathéter réutilisable décontaminé recouvert d'un embout de protection, est introduit par voie trans-nasale dans le bas œsophage 5 cm au-dessus du SIO, après étalonnage de la sonde. Il présente 7 couples d'électrodes d'impédancemétrie et 1 électrode de pH-métrie intra-œsophagienne se situant 5 cm au-dessus de l'extrémité de la sonde.

Ensuite, les explications suivantes étaient données au patient : les buts et le déroulement de l'enregistrement, le fonctionnement du marqueur d'évènement et son intérêt pour l'interprétation. Le boîtier d'enregistrement présente des boutons d'évènement pour préciser le début et la fin des repas ainsi que de la position couchée et trois boutons pour différents symptômes.

L'enregistrement dit « libre » était fait dans les conditions de vie habituelles du patient, en ambulatoire, à domicile, sur 24 heures, en respectant l'alimentation et les activités habituelles.

Les données étaient stockées dans le boîtier d'enregistrement et ensuite sauvegardées sur une carte Compact flash 128 MB.

Le praticien s'assurait que le patient avait bien pris son traitement le matin de l'examen, que l'observance du traitement était bonne, et il vérifiait la posologie.

Le lendemain, à J1, le patient revenait pour l'ablation de la sonde de pH-impédancemétrie, et l'analyse du tracé était effectuée pour les paramètres suivants, en position debout et couchée :

- Nombre total de reflux
- Nombre de reflux acides dont le pH < 4
- Nombre de reflux peu acides dont le pH était compris entre 4 et 7
- Nombre de reflux peu alcalins dont le pH > 7
- L'exposition au reflux en %
- L'exposition acide en %
- La clairance du bolus

Seuls l'exposition acide, et le nombre total de reflux ont été collectés pour cette étude.

Enfin, l'analyse de concordance symptomatique utilisait l'index symptomatique SI et la probabilité d'association symptomatique PAS. Cette concordance est dite positive si le SI est supérieur à 50% et / ou la PAS est supérieure à 95%.

A l'issue de cet examen on classait les patients avec un RGO traité dans les groupes suivants : reflux persistant, hypersensibilité au reflux, pyrosis fonctionnel.

C- Analyses statistiques

Pour la population globale, les sous-groupes de patients avec un syndrome de chevauchement RGO/Hypersensibilité œsophagienne, RGO/Pyrosis fonctionnel, et le groupe contrôle avec pyrosis fonctionnel sans traitement ; la moyenne, la médiane, l'écart-type ont été calculés pour les données suivantes : l'âge, le sexe ratio, les caractéristiques pH-impédancemétriques (exposition acide totale, debout, couché, nombre total de reflux), les totaux des scores cliniques HADS, VSI, RDQ, et la présence de troubles fonctionnels digestifs associés.

Seules les données disponibles ont été analysées.

Les « variables catégorielles » étaient comparées avec le test non paramétrique de Mann Whitney-Wilcoxon. Les variables continues ont été comparées en utilisant le test non paramétrique exact de Fisher. Les 2 tests choisis étaient non paramétriques car les effectifs étaient faibles, et ne suivaient pas une distribution normale.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R Studio version 1.0.143.

IV-RESULTATS

A- Caractéristiques des patients

Entre novembre 2015 et mai 2017, 32 patients ont été inclus au CHU de Bordeaux, parmi lesquels 2 patients avec un RGO réfractaire, 11 avec un syndrome de chevauchement hypersensibilité au reflux/RGO, 19 avec un syndrome de chevauchement pyrosis fonctionnel/RGO.

L'âge moyen de la population était de $56,4 \pm 15,1$ ans, et 59,4% étaient des femmes. 71% des patients avaient une FOGD normale, et parmi les 28,8% de patients présentant une œsophagite, celle-ci était dans 19,4% des cas peu sévère, de grade A selon la classification de Los Angeles.

La majorité de la population de l'étude, (67,7%), avait une motricité œsophagienne normale. Environ un tiers, (32,3%), présentait des troubles moteurs œsophagiens mineurs, la plupart du temps correspondant à un syndrome de motricité inefficace (29%).

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

Caractéristiques	Population globale N=32
Age (années), moyenne (écart-type)	56,4 (15,1)
Femme (n) (%)	19 (59,4)
Caractéristiques endoscopiques:	
-Absence d'oesophagite (n) (%)	22/31 (71,0)
-Oesophagite selon la classification de Los Angeles	
Grade A (n) (%)	6/31 (19,4)
Grade B (n) (%)	0
Grade C (n) (%)	4/31 (9,4)
Grade D (n) (%)	0
-Présence d'une hernie hiatale(n) (%)	2/31 (6,5)
Caractéristiques manométriques:	
-Absence de troubles moteurs(n) (%)	21/31 (67,7)
-Troubles moteurs mineurs (n) (%)	10/31 (32,3)
Syndrome de motricité inefficace(n) (%)	9/31 (29,0)
Spasme distal (n) (%)	1/31 (3,2)
-Troubles moteurs majeurs (n)	0
Sous-populations:	
-Reflux persistant (n) (%)	2/32 (6,2)
-Chevauchement RGO/Hypersensibilité au reflux (n) (%)	11/32 (34,4)
-Chevauchement RGO/Pyrosis fonctionnel (n) (%)	19/32 (59,4)

Les pourcentages ont été calculés sur les données disponibles

B- Caractéristiques impédancemétriques

1- Syndrome de chevauchement RGO/Hypersensibilité au reflux

Les patients présentant un syndrome de chevauchement RGO/Hypersensibilité au reflux étaient majoritairement des femmes (54,5%), avec un âge moyen de 57,3 ans \pm 15,6 ans.

A la pH-impédancemétrie, les expositions acides couché, debout, et totale étaient normales, avec un nombre total de reflux moyen de 51,2 \pm 22,5.

54.5% des patients présentaient une positivité des deux scores d'association symptomatique SI et PAS. 36.4% avaient un score SI positif et le score PAS négatif, et 9.1% un score PAS positif et SI négatif.

Concernant les scores cliniques :

- Le score HADS permettait d'objectiver dans cette population un score moyen d'anxiété élevé à 9,1 \pm 6,0, alors que le score de dépression était normal.
- Le score VSI moyen était de 55,1 \pm 21,3
- Le score RDQ total moyen était de 46,5 \pm 14,7, le score RDQ moyen était de 3.9 \pm 1.2, et la proportion de patients présentant un score pathologique était de 81.8%

La plupart de ces patients souffraient d'un autre trouble fonctionnel digestif. Ainsi 88.9% des patients présentaient une dyspepsie fonctionnelle (pour la plupart sous la forme de syndrome de détresse post-prandiale). Seuls 11,1% des patients avaient un syndrome de l'intestin irritable associé.

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et impédancemétriques des patients avec syndrome de chevauchement RGO/hypersensibilité au reflux

Caractéristiques	Syndrome de chevauchement RGO/Hypersensibilité au reflux N=11
Age (années), moyenne (écart-type)	57,3 (15,6)
Femmes (n) (%)	6/11 (54,5)
Caractéristiques pH-impédancemétriques:	
-Exposition acide totale (%), moyenne (écart-type)	0,3 (0,6)
Debout (%), moyenne (écart-type)	0,5 (1,0)
Couché (%), moyenne (écart-type)	0,1 (0,4)
-Nombre total de reflux (n), moyenne (écart-type)	51,2 (22,5)
-Corrélation symptômes/reflux:	
SI+/PAS- n (%)	4/11 (36,4)
SI+/PAS+ n (%)	6/11 (54,5)
SI-/PAS + n (%)	1/11 (9,1)
Caractéristiques cliniques:	
-Score HADS	
Anxiété (n), moyenne (écart-type)	9,1 (6,0)
Dépression (n), moyenne (écart-type)	6,0 (3,8)
-Score VSI (n), moyenne (écart-type)	55,1 (21,3)
-Score RDQ TOTAL (n), moyenne (écart-type)	46,5 (14,7)
Score moyen par item (n), moyenne (écart-type)	3,9 (1,2)
Score moyen par item >3 (n) (%)	9/11 (81,8)
Trouble fonctionnel digestif associés (Questionnaire ROME):	
-Dyspepsie fonctionnelle (n), (%)	8/9 (88,9)
Syndrome douloureux épigastrique (n), (%)	2/9 (22,2)
Syndrome de détresse post-prandiale (n), (%)	7/9 (77,8)
-Syndrome de l'intestin irritable (n), (%)	1/9 (11,1)

Les valeurs ont été calculées sur les données disponibles

2- Syndrome de chevauchement RGO/Pyrosis fonctionnel

Les patients présentant un syndrome de chevauchement RGO/Pyrosis fonctionnel étaient majoritairement des femmes (63,2%) avec un âge moyen 56,1 ans \pm 15,1.

A la pH-impédancemétrie, les expositions acides couché, debout, et totale étaient normales, avec un nombre total de reflux moyen de 39,3 \pm 21,2.

En ce qui concerne les scores cliniques :

- Le score HADS objectivait un score d'anxiété à la limite supérieure de la normale avec une valeur moyenne à $8,1 \pm 4,1$, tandis que le score moyen de dépression était normal.
- Le score VSI moyen était de $59,7 \pm 15,1$
- Le score RDQ moyen était de $45,1 \pm 16,7$. Le score RDQ moyen était de $3,8 \pm 1,4$ et la proportion de patients avec un score moyen pathologique était de 73,4%.

53,3% des patients présentaient une dyspepsie fonctionnelle (pour la plupart sous la forme de syndrome de détresse post-prandiale) et plus d'un tiers des patients, (33,3%), avait un syndrome de l'intestin irritable associé.

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques et impédancemétriques des patients avec syndrome de chevauchement RGO/Pyrosis fonctionnel

Caractéristiques	Syndrome de chevauchement RGO/Pyrosis fonctionnel N= 19
Age (années), moyenne (écart-type)	56,1 (15,1)
Femmes (n) (%)	12 (63,2)
Caractéristiques pH-impédancemétriques:	
-Exposition acide totale (%), moyenne (écart-type)	0,4 (0,8)
Debout (%), moyenne (écart-type)	0,5 (0,7)
Couché (%), moyenne (écart-type)	0,3 (1,1)
-Nombre total de reflux (n), moyenne (écart-type)	39,3 (21,2)
Caractéristiques cliniques:	
-Score HADS:	
Anxiété (n), moyenne (écart-type)	8,1 (4,1)
Dépression (n), moyenne (écart-type)	4,4 (3,0)
-Score VSI (n), moyenne (écart-type)	59,7 (15,1)
-Score RDQ (n), moyenne (écart-type)	45,1 (16,7)
Score moyen par item (n), moyenne (écart-type)	3,8 (1,4)
Score moyen par item > 3 (n) (%)	14/19 (73,4)
Trouble fonctionnel digestif associés (Questionnaire ROME)	
-Dyspepsie fonctionnelle (n), (%)	8/15 (53,3)
Syndrome douloureux épigastrique (n), (%)	1/15 (7,1)
Syndrome de détresse post-prandiale (n), (%)	8/15 (53,3)
-Syndrome de l'intestin irritable (n), (%)	5/15 (33,3)

Les valeurs ont été calculées sur les données disponibles

3- Comparaison des groupes hypersensibilité au reflux et pyrosis fonctionnel

Nous ne retrouvons pas de différence significative ($p > 0,05$) entre les groupes de patients avec syndrome de chevauchement RGO/Hypersensibilité au reflux et syndrome de chevauchement RGO/Pyrosis fonctionnel en ce qui concerne :

- L'âge, le sexe ratio
- Les caractéristiques pH-impédancemétriques, que ce soit l'exposition acide ou le nombre de reflux
- Les scores cliniques évaluant
 - Le chevauchement avec des désordres affectifs (HADS)
 - L'anxiété associée aux symptômes gastro-intestinaux (VSI)
 - L'impact des symptômes de reflux en fréquence et sévérité sur la qualité de vie des patients (RDQ)
- La présence d'un autre trouble fonctionnel digestif associé. Cependant nous retrouvons une proportion importante de patients présentant une dyspepsie fonctionnelle dans les deux groupes : 88,9% et 53,3% respectivement pour les groupes hypersensibilité au reflux et pyrosis fonctionnel.

Tableau 4 : Comparaison des groupes syndrome de chevauchement RGO/ Hypersensibilité au reflux et RGO/Pyrosis fonctionnel

Caractéristiques	Chevauchement RGO/Hypersensibilité au reflux N=11	Chevauchement RGO/Pyrosis fonctionnel N=19	p
Age (années), moyenne (écart-type)	57,3 (15,6)	56,1 (15,1)	0,95
Femmes (n) (%)	6 (54,5)	12 (63,2)	0,71
Caractéristiques pH-impédancemétriques:			
-Exposition acide totale (%), moyenne (écart-type)	0,3 (0,6)	0,4 (0,8)	0,48
Debout (%), moyenne (écart-type)	0,5 (1,0)	0,5 (0,7)	0,42
Couché (%), moyenne (écart-type)	0,1 (0,4)	0,3 (1,1)	0,95
-Nombre total de reflux (n), moyenne (écart-type)	51,2 (22,5)	39,3 (21,2)	0,14
Caractéristiques cliniques:			
-Score HADS			
Anxiété (n), moyenne (écart-type)	9,1 (6,0)	8,1 (4,1)	0,6
Dépression (n), moyenne (écart-type)	6,0 (3,8)	4,4 (3,0)	0,25
-Score VSI (n), moyenne (écart-type)	55,1 (21,3)	59,7 (15,1)	0,34
-Score RDQ (n), moyenne (écart-type)	46,5 (14,7)	45,1 (16,7)	0,83
Trouble fonctionnel digestif associés (Questionnaire ROME):			
-Dyspepsie fonctionnelle (n), (%)	8/9 (88,9)	8/15 (53,3)	0,18
Syndrome douloureux épigastrique (n), (%)	2/9 (22,2)	1/14 (7,1)	0,53
Syndrome de détresse post-prandiale (n), (%)	7/9 (77,8)	8/15 (53,3)	0,39
-Syndrome de l'intestin irritable (n), (%)	1/9 (11,1)	5/15 (33,3)	0,35

Les valeurs ont été calculées sur les données disponibles

4- Comparaison de groupe RGO/ Pyrosis fonctionnel à un groupe témoin avec pyrosis fonctionnel

Nous avons constitué un groupe témoin présentant un pyrosis fonctionnel, c'est-à-dire ayant une pH-métrie normale hors traitement (exposition acide normale, absence de corrélation symptômes/ reflux pour les deux scores SI et PAS).

Ce groupe témoin était constitué de 95,5% de femmes, dont l'âge moyen était de $52,5 \pm 13,1$ ans.

L'exposition acide totale moyenne, à la pH-métrie sans traitement, était de $0,7\% \pm 0,7$. Lors de l'enregistrement de pH-impédancemétrie sans traitement, l'exposition acide totale moyenne était de $1,4\% \pm 1,3$, en position debout elle était de $1,5\% \pm 1,6$ et en position couchée elle était de $1\% \pm 1,3$. Le nombre total de reflux moyen était de $27,8 \pm 14,7$.

Concernant les scores cliniques de cette population :

- Le sous-score moyen d'anxiété HADS était élevé : $8,5 \pm 5,2$, alors que le score de dépression était normal à $5,3 \pm 5,4$
- Le score moyen VSI à $5,9 \pm 27,6$

La plupart de ces patients souffraient d'un autre trouble fonctionnel digestif, 47,6% présentaient une dyspepsie fonctionnelle (pour la plupart sous la forme de syndrome de détresse post-prandiale). 38,1% des patients avaient un syndrome de l'intestin irritable associé.

La comparaison du groupe témoin pyrosis fonctionnel aux patients avec un syndrome de chevauchement RGO/Pyrosis fonctionnel a permis de retrouver une différence statistiquement significative ($p < 0.05$) pour :

- Le sexe avec respectivement 95,5% et 63,2% de femmes ($p=0.016$)
- L'exposition acide moyenne en position couchée avec respectivement $1 \pm 1,3\%$ dans le groupe témoin et $0.3 \pm 1,1\%$ dans le groupe RGO/Pyrosis fonctionnel ($p=0.006$)
- L'exposition acide totale avec respectivement $1.4 \pm 1,3\%$ dans le groupe témoin et $0.4 \pm 0,8\%$ dans le groupe RGO/Pyrosis fonctionnel ($p=0.005$). Cependant, les valeurs de pH restaient normales. Cette différence s'expliquait aisément par le fait que le groupe témoin était hors traitement IPP.

D'autre part, ces deux groupes ne présentaient pas de différence significative concernant :

- L'âge
- L'exposition acide lors de la période debout, le nombre total de reflux
- Les scores cliniques évaluant :
 - Le chevauchement avec des désordres affectifs (HADS). Cependant les deux sous-population RGO/Pyrosis fonctionnel et groupe témoin pyrosis fonctionnel présentaient des scores d'anxiété « borderline » respectivement de $8.1 \pm 4,1$ et $8.5 \pm 5,2$.
 - L'anxiété associée aux symptômes gastro-intestinaux (VSI)

(Le score RDQ utilisé dans les deux centres étant différent, il ne permettait pas de comparaison entre les deux groupes.)

- L'association à un autre trouble fonctionnel digestif. Néanmoins, on notait une proportion importante de patients présentant une dyspepsie fonctionnelle dans les deux groupes : 53,3% pour le groupe syndrome de chevauchement RGO/Pyrosis fonctionnel et 47,6% pour le groupe témoin pyrosis fonctionnel. Respectivement 33,3% et 38,1% des patients étaient atteints de syndrome de l'intestin irritable.

Tableau 5 : Comparaison d'un groupe contrôle Pyrosis fonctionnel au groupe syndrome de chevauchement RGO/Pyrosis fonctionnel

Caractéristiques	Chevauchement RGO/Pyrosis fonctionnel N= 19	Groupe témoin Pyrosis fonctionnel N = 22	p
Age (années), moyenne (écart-type)	56,1 (15,1)	52,5 (13,1)	0,27
Femmes (n) (%)	12 (63,2)	21 (95,5)	0,016
pH-métrie sans traitement:			
-Exposition acide (%), moyenne (écart-type)		0,7 (0,7)	
Caractéristiques pH-impédancémétriques:			
-Exposition acide Totale (%), moyenne (écart-type)	0,4 (0,8)	1,4 (1,3)	0,005
Debout (%), moyenne (écart-type)	0,5 (0,7)	1,5 (1,6)	0,251
Couché (%), moyenne (écart-type)	0,3 (1,1)	1,0 (1,3)	0,006
-Nombre total de reflux (n), moyenne (écart-type)	39,3 (21,2)	27,8 (14,7)	0,096
Caractéristiques cliniques:			
-Score HADS:			
Anxiété (n), moyenne (écart-type)	8,1 (4,1)	8,5 (5,2)	0,7
Dépression (n), moyenne (écart-type)	4,4 (3,0)	5,3 (5,4)	0,83
-Score VSI (n), moyenne (écart-type)	59,7 (15,1)	53,9 (27,6)	0,75
Trouble fonctionnel digestif associés (Questionnaire ROME)			
-Dyspepsie fonctionnelle (n) (%)	8/15 (53,3)	10/21 (47,6)	1
Syndrome douloureux épigastrique (n) (%)	1/14 (7,1)	1/21 (4,8)	1
Syndrome de détresse post-prandiale (n) (%)	8/15 (53,3)	10/21 (47,6)	1
-Syndrome de l'intestin irritable (n) (%)	5/15 (33,3)	8/21 (38,1)	1

Les valeurs ont été calculées sur les données disponibles

V- DISCUSSION

L'objectif principal de cette étude était de définir les caractéristiques cliniques des patients présentant un syndrome de « chevauchement » entre RGO et troubles fonctionnels œsophagiens.

Nous avons objectivé :

- Des sous-scores HADS d'anxiété élevés dans les deux populations étudiées
- Des scores RDQ importants témoignant du retentissement quotidien des symptômes en fréquence et sévérité, dans les deux populations
- L'absence de différence significative entre les deux populations de chevauchement RGO/Pyrosis fonctionnel ou hypersensibilité au reflux.

Les objectifs secondaires de cette étude étaient de définir les caractéristiques impédancemétriques de ces patients, ainsi que de déterminer la prévalence d'autres troubles fonctionnels digestifs dans cette population :

- Les groupes pyrosis fonctionnel et hypersensibilité au reflux présentaient des données impédancemétriques comparables.
- La prévalence de la dyspepsie fonctionnelle et du syndrome de l'intestin irritable était importante parmi les groupes RGO/ hypersensibilité au reflux et RGO/pyrosis fonctionnel.

Notre étude présente des forces et des faiblesses.

Bien que l'étude soit monocentrique et rétrospective, il s'agit de la première étude descriptive de patients où coexistent un RGO et des troubles fonctionnels œsophagiens de type hypersensibilité au reflux ou pyrosis fonctionnel.

Le critère de jugement principal déterminant le phénotype clinique est établi sur les scores HADS, VSI et RDQ tous validés en gastro-entérologie. L'échelle HADS est un instrument validé, reproductible, simple d'utilisation chez des patients avec des problèmes somatiques ou psychiques, avec une bonne corrélation des deux sous-parties anxiété et dépression, une bonne homogénéité et une pertinence clinique satisfaisante. (88,90)

Concernant les critères de jugements secondaires, nous ne décrivons pas à la pH-impédancemétrie, la nature du bolus provoquant les symptômes, en effet l'équipe d'Emerenziani a montré que dans une population de pyrosis fonctionnel, la perception des reflux était augmentée lors de la présence de gaz dans le refluat. (58)

La différence entre hypersensibilité au reflux et pyrosis fonctionnel repose sur l'analyse de l'association symptomatique évaluée par le SI et la PAS. Ces scores sont critiquables, en effet le marqueur d'évènement étant déclenché par le patient, il peut y avoir un manque d'exhaustivité des signalements d'évènements, ou au contraire une surinterprétation en raison d'un défaut de compréhension et/ou d'une variabilité inter-individus. De plus ces scores sont soumis au caractère aléatoire de la survenue des symptômes et des reflux, pouvant être absents lors de la durée d'enregistrement. (91). D'autre part, l'étude de Roman en 2015 montre que la plus grande partie des symptômes ne sont pas attribuables à des reflux : dans une population de 78 patients avec symptômes réfractaires aux IPP, un nombre total de 4 296 reflux a été objectivé à la pH-impédancemétrie, parmi lesquels seuls 417 (9,7%) étaient associés à des symptômes. (92)

L'absence de différence significative entre les groupes peut s'expliquer par un manque de puissance, liée au fait qu'il s'agisse d'une analyse intermédiaire, avec trop peu de patients inclus.

Bien que l'étude soit rétrospective, l'inclusion a été consécutive, limitant le biais de recrutement. Cependant ce biais existe tout de même car seuls les patients les plus invalidés par leurs symptômes sont adressés en centre tertiaire d'hépto-gastro-entérologie, alors que la grande majorité d'entre eux sont habituellement pris en charge en médecine de ville par des médecins généralistes ou des hépto-gastro-entérologues.

De plus, seuls les patients avec un RGO prouvé antérieurement par une FOGD ou une pH-métrie sans traitement étaient inclus dans notre étude, or un grand nombre de patients est traité de façon empirique par IPP sans qu'un bilan endoscopique n'ait été réalisé.

Dans ce travail, on peut critiquer le manque de certaines données socio-démographiques importantes pour caractériser les populations de patients avec reflux gastro-œsophagien et troubles fonctionnels digestifs comme :

- L'indice de masse corporelle (IMC) : le surpoids et l'obésité sont reconnus comme facteurs de risque de RGO avec œsophagite érosive ou NERD, mais pas pour l'hypersensibilité au reflux ni le pyrosis fonctionnel. (93). L'étude de Zerbib et al. établit que l'IMC <25kg/m² est un facteur prédictif d'échec des IPP.(71)
- La catégorie socio-professionnelle
- Les comorbidités psychiatriques et les traitements psychotropes qui pourraient induire un biais sur l'interprétation des scores d'anxiété et de dépression
- La présence d'une infection à *Helicobacter pylori*. La gastrite à *Helicobacter pylori* peut être pourvoyeuse de syndrome dyspeptique, une méta-analyse de Talley en 2015 a montré la supériorité de son éradication en cas de dyspepsie considérée comme

fonctionnelle associée à *Helicobacter pylori*, par rapport au placebo et aux antisécrétoires. Cependant, l'amélioration symptomatique après traitement reste peu fréquente. (94)

Nous n'avons pas étudié de score de qualité de vie. Or la qualité de vie est altérée chez les patients souffrant de RGO : 15% des patients présentent des symptômes quotidiens, et 73% hebdomadaires avec un impact négatif sur la qualité de vie. (2). Elle est aussi altérée chez les patients souffrant de pyrosis fonctionnel ou d'hypersensibilité au reflux. (95)

Les scores RDQ utilisés dans les deux centres différaient, ne permettant pas de comparaison avec le groupe témoin pyrosis fonctionnel.

L'ensemble des résultats est par ailleurs globalement cohérent avec les données de la littérature.

La population globale de l'étude présentait à l'inclusion un RGO prouvé par FOGD et/ou pH-métrie. Seuls 28,1% des patients avaient une œsophagite, pour la plupart peu sévère.

On retrouvait une manométrie normale pour la majorité des patients, mais un tiers d'entre eux présentait des troubles moteurs mineurs. Ces anomalies motrices sont fréquemment associées au RGO, bien que leur signification pathologique reste incertaine et qu'elles ne soient pas un facteur prédictif de celui-ci. (96) Il est possible que certains troubles moteurs soient induits par l'exposition acide. Ces troubles moteurs mineurs œsophagiens ne sont pas prédictifs de la réponse aux IPP. (97) Dans notre population de patients réfractaires aux IPP, 6,25% présentaient un reflux acide persistant, 34,4% une hypersensibilité œsophagienne et 59,4% un pyrosis fonctionnel, ce qui est comparable aux données de la littérature. (82)

Dans une étude publiée en 2013, Boltin a inclus 134 patients avec des symptômes de reflux réfractaires aux IPP. Ces patients présentaient un sous-score d'anxiété HADS moyen de 6.4, ce qui est inférieur à nos résultats, cependant leur population d'étude comprenait de façon indifférente les reflux persistants, les patients avec « NERD » et les troubles fonctionnels œsophagiens. Or il semble que la sous-population des patients avec des scores d'anxiété élevés soit celle des troubles fonctionnels œsophagiens. (98)

Une méta-analyse de El Serag portant sur 19 études, retrouve qu'un taux basal d'anxiété élevé est associé à l'absence de réponse aux IPP. (39) De plus, il est reconnu que l'anxiété et le stress psychologique sont associés à une augmentation de la perception des stimuli œsophagiens. (99)

Cependant, des résultats contradictoires dans l'étude de Dickman suggèrent que des taux d'anxiété élevés pourraient être la conséquence de symptômes persistants. (100)

Concernant l'association à un autre trouble fonctionnel digestif, nous retrouvons dans notre étude :

- 88,9% avec une dyspepsie fonctionnelle et 11,1% avec un syndrome de l'intestin irritable dans le groupe « chevauchement » RGO/hypersensibilité.
- 53,3% avec une dyspepsie fonctionnelle et 33,3% avec un syndrome de l'intestin irritable dans le groupe « chevauchement » RGO/Pyrosis fonctionnel.

La prévalence du syndrome de l'intestin irritable dans la population de patients atteints de symptômes de RGO, s'élève à 36 % dans l'étude de Nojkov, (49), pour une prévalence estimée dans la population générale autour de 12 %. (101)

L'étude de Savarino objectivait une proportion importante de dyspepsie fonctionnelle dans la population de patients avec pyrosis fonctionnel, cette différence était significative en comparaison aux groupes hypersensibilité au reflux et NERD. (102)

Une étude récente de De Bortoli en 2016, incluant 697 patients avec pyrosis sans traitement, retrouvait une proportion plus élevée de patients avec syndrome de l'intestin irritable dans le groupe pyrosis fonctionnel (77%) que dans le groupe hypersensibilité au reflux (33%). De plus, dans ce travail, après analyse multivariée, le syndrome de l'intestin irritable et l'anxiété étaient des facteurs de risque indépendants de pyrosis fonctionnel.(103). Ces résultats confirment que nos effectifs sont trop faibles pour montrer des différences significatives.

En conclusion, les patients avec syndrome de chevauchement entre le RGO et les troubles fonctionnels œsophagiens semblent présenter des scores d'anxiété important et une prévalence importante d'autres troubles fonctionnels digestifs associés, sans que des différences aient pu être objectivées entre les groupes pyrosis fonctionnel et hypersensibilités au reflux.

Il pourrait donc être utile de compléter ce travail par une étude prospective longitudinale afin de mieux décrire cette population de patients présentant un « chevauchement » entre RGO et pyrosis fonctionnel ou hypersensibilité au reflux.

VI- CONCLUSION

Nous pouvons conclure, à l'issue de cette étude, que les patients avec syndrome de « chevauchement » entre reflux gastro-œsophagien et troubles fonctionnels œsophagiens semblent présenter des scores d'anxiété élevés, un retentissement important des symptômes en termes de fréquence et de sévérité.

Il semble y avoir une prévalence augmentée d'autres troubles fonctionnels notamment la dyspepsie fonctionnelle et le syndrome de l'intestin irritable dans cette population.

Cependant, nous n'avons pu objectiver de différence entre les différents groupes de « chevauchement » avec le pyrosis fonctionnel ou l'hypersensibilité au reflux.

De plus les patients avec syndrome de chevauchement ne semblaient pas différents des patients avec troubles fonctionnels œsophagiens sans chevauchement avec le RGO.

VII- BIBLIOGRAPHIE

1. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. juin 2014;63(6):871-80.
2. Bruley Des Varannes S, Marek L, Humeau B, Lecasble M, Colin R. Gastroesophageal reflux disease in primary care. Prevalence, epidemiology and Quality of Life of patients. *Gastroenterol Clin Biol*. mars 2006;30(3):364-70.
3. Hoshino M, Sundaram A, Mittal SK. Role of the lower esophageal sphincter on acid exposure revisited with high-resolution manometry. *J Am Coll Surg*. déc 2011;213(6):743-50.
4. Trudgill NJ, Riley SA. Transient lower esophageal sphincter relaxations are no more frequent in patients with gastroesophageal reflux disease than in asymptomatic volunteers. *Am J Gastroenterol*. sept 2001;96(9):2569-74.
5. Koek GH, Tack J, Sifrim D, Lerut T, Janssens J. The role of acid and duodenal gastroesophageal reflux in symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol*. juill 2001;96(7):2033-40.
6. Beaumont H, Bennink RJ, de Jong J, Boeckxstaens GE. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut*. avr 2010;59(4):441-51.
7. Simrén M, Silny J, Holloway R, Tack J, Janssens J, Sifrim D. Relevance of ineffective oesophageal motility during oesophageal acid clearance. *Gut*. juin 2003;52(6):784-90.
8. Jovov B, Que J, Tobey NA, Djukic Z, Hogan BLM, Orlando RC. Role of E-cadherin in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. juin 2011;106(6):1039-47.
9. Matthews PJ, Aziz Q, Facer P, Davis JB, Thompson DG, Anand P. Increased capsaicin receptor TRPV1 nerve fibres in the inflamed human oesophagus. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. sept 2004;16(9):897-902.
10. Phillips ML, Gregory LJ, Cullen S, Coen S, Ng V, Andrew C, et al. The effect of negative emotional context on neural and behavioural responses to oesophageal stimulation. *Brain J Neurol*. mars 2003;126(Pt 3):669-84.
11. Knowles CH, Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut*. mai 2008;57(5):674-83.
12. Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB, Vakil N. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *JAMA*. 5 avr 2006;295(13):1566-76.
13. Richter JE. Chest pain and gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol*. avr 2000;30(3 Suppl):S39-41.
14. Book DT, Rhee JS, Toohill RJ, Smith TL. Perspectives in laryngopharyngeal reflux: an international survey. *The Laryngoscope*. août 2002;112(8 Pt 1):1399-406.

15. Houghton LA, Smith JA. Gastro-oesophageal reflux events: just another trigger in chronic cough? *Gut*. 25 avr 2017;
16. Bruley des Varannes S, Ducrotté P, Vallot T, Garofano A, Bardoulat I, Carrois F, et al. Gastroesophageal reflux disease: impact on work productivity and daily-life activities of daytime workers. A French cross-sectional study. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. mars 2013;45(3):200-6.
17. Wiklund I. Review of the quality of life and burden of illness in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Basel Switz*. 2004;22(2):108-14.
18. Johnsson F, Joelsson B, Gudmundsson K, Greiff L. Symptoms and endoscopic findings in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol*. août 1987;22(6):714-8.
19. Bredenoord AJ, Weusten BL a. M, Smout AJPM. Symptom association analysis in ambulatory gastro-oesophageal reflux monitoring. *Gut*. déc 2005;54(12):1810-7.
20. Wiener GJ, Richter JE, Copper JB, Wu WC, Castell DO. The symptom index: a clinically important parameter of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol*. avr 1988;83(4):358-61.
21. Weusten BL, Roelofs JM, Akkermans LM, Van Berge-Henegouwen GP, Smout AJ. The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology*. déc 1994;107(6):1741-5.
22. Remes-Troche JM, Ibarra-Palomino J, Carmona-Sánchez RI, Valdovinos MA. Performance, tolerability, and symptoms related to prolonged pH monitoring using the Bravo system in Mexico. *Am J Gastroenterol*. nov 2005;100(11):2382-6.
23. Prakash C, Clouse RE. Value of extended recording time with wireless pH monitoring in evaluating gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. avr 2005;3(4):329-34.
24. Charbel S, Khandwala F, Vaezi MF. The role of esophageal pH monitoring in symptomatic patients on PPI therapy. *Am J Gastroenterol*. févr 2005;100(2):283-9.
25. Zerbib F, Roman S, Ropert A, des Varannes SB, Pouderoux P, Chaput U, et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol*. sept 2006;101(9):1956-63.
26. Harvey RF, Gordon PC, Hadley N, Long DE, Gill TR, Macpherson RI, et al. Effects of sleeping with the bed-head raised and of ranitidine in patients with severe peptic oesophagitis. *Lancet Lond Engl*. 21 nov 1987;2(8569):1200-3.
27. Singh M, Lee J, Gupta N, Gaddam S, Smith BK, Wani SB, et al. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial. *Obes Silver Spring Md*. févr 2013;21(2):284-90.
28. Kwiatek MA, Roman S, Fareeduddin A, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial « acid pocket » in symptomatic GERD patients. *Aliment Pharmacol Ther*. juill 2011;34(1):59-66.

29. Bardhan KD, Müller-Lissner S, Bigard MA, Bianchi Porro G, Ponce J, Hosie J, et al. Symptomatic gastro-oesophageal reflux disease: double blind controlled study of intermittent treatment with omeprazole or ranitidine. The European Study Group. *BMJ*. 20 févr 1999;318(7182):502-7.
30. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, American Gastroenterological Association Institute, Clinical Practice and Quality Management Committee. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. oct 2008;135(4):1392-413, 1413.e1-5.
31. Kinoshita Y, Hongo M, Japan TWICE Study Group. Efficacy of twice-daily rabeprazole for reflux esophagitis patients refractory to standard once-daily administration of PPI: the Japan-based TWICE study. *Am J Gastroenterol*. avr 2012;107(4):522-30.
32. Katz PO, Castell DO. Current medical treatment and indications for surgical referral for gastroesophageal reflux disease (GERD). *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. avr 1997;9(2):169-72.
33. Broeders J a. JL, Mauritz FA, Ahmed Ali U, Draaisma WA, Ruurda JP, Gooszen HG, et al. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic Nissen (posterior total) versus Toupet (posterior partial) fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg*. sept 2010;97(9):1318-30.
34. Niebisch S, Fleming FJ, Galey KM, Wilshire CL, Jones CE, Litle VR, et al. Perioperative risk of laparoscopic fundoplication: safer than previously reported-analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program 2005 to 2009. *J Am Coll Surg*. juill 2012;215(1):61-68; discussion 68-69.
35. Galniche J-P, Hatlebakk J, Attwood S, Ell C, Fiocca R, Eklund S, et al. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA*. 18 mai 2011;305(19):1969-77.
36. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, Goyal RK, Hirano I, Ramirez F, et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA*. 9 mai 2001;285(18):2331-8.
37. Khaitan L, Ray WA, Holzman MD, Smalley WE. Health care utilization after medical and surgical therapy for gastroesophageal reflux disease: a population-based study, 1996 to 2000. *Arch Surg Chic Ill 1960*. déc 2003;138(12):1356-61.
38. Weijenborg PW, Cremonini F, Smout AJPM, Bredenoord AJ. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 1 août 2012;24(8):747-e350.
39. El-Serag H, Becher A, Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Aliment Pharmacol Ther*. sept 2010;32(6):720-37.
40. Fass R. Proton pump inhibitor failure--what are the therapeutic options? *Am J Gastroenterol*. mars 2009;104 Suppl 2:S33-38.
41. Fass R, Murthy U, Hayden CW, Malagon IB, Pulliam G, Wendel C, et al. Omeprazole 40 mg once a day is equally effective as lansoprazole 30 mg twice a day in symptom control of patients

with gastro-oesophageal reflux disease (GERD) who are resistant to conventional-dose lansoprazole therapy—a prospective, randomized, multi-centre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 27 déc 2000;14(12):1595-603.

42. Kinoshita Y, Hongo M, Japan TWICE Study Group. Efficacy of twice-daily rabeprazole for reflux esophagitis patients refractory to standard once-daily administration of PPI: the Japan-based TWICE study. *Am J Gastroenterol.* avr 2012;107(4):522-30.
43. Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology.* 1 mars 2002;122(3):625-32.
44. Manabe N, Haruma K, Ito M, Takahashi N, Takasugi H, Wada Y, et al. Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus.* juill 2012;25(5):373-80.
45. Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut.* sept 2012;61(9):1340-54.
46. Mainie I, Tutuian R, Castell DO. The limitations of pH monitoring for detecting gastroesophageal reflux. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* sept 2006;4(9):1184; author reply 1185.
47. Hemmink GJM, Bredenoord AJ, Weusten BLAM, Monkelbaan JF, Timmer R, Smout AJPM. Esophageal pH-impedance monitoring in patients with therapy-resistant reflux symptoms: « on » or « off » proton pump inhibitor? *Am J Gastroenterol.* oct 2008;103(10):2446-53.
48. Wu JCY, Lai LH, Chow DKL, Wong GLH, Sung JYJ, Chan FKL. Concomitant irritable bowel syndrome is associated with failure of step-down on-demand proton pump inhibitor treatment in patients with gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* févr 2011;23(2):155-60, e31.
49. Nojkov B, Rubenstein JH, Adlis SA, Shaw MJ, Saad R, Rai J, et al. The influence of co-morbid IBS and psychological distress on outcomes and quality of life following PPI therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 mars 2008;27(6):473-82.
50. Ciccaglione AF, Marzio L. Effect of acute and chronic administration of the GABAB agonist baclofen on 24 hour pH metry and symptoms in control subjects and in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut.* avr 2003;52(4):464-70.
51. Keywood C, Wakefield M, Tack J. A proof-of-concept study evaluating the effect of ADX10059, a metabotropic glutamate receptor-5 negative allosteric modulator, on acid exposure and symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut.* sept 2009;58(9):1192-9.
52. Viazis N, Keyoglou A, Kanellopoulos AK, Karamanolis G, Vlachogiannakos J, Triantafyllou K, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol.* nov 2012;107(11):1662-7.
53. Campos GM, Peters JH, DeMeester TR, Oberg S, Crookes PF, Tan S, et al. Multivariate analysis of factors predicting outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* juin 1999;3(3):292-300.

54. Khajanchee YS, Hong D, Hansen PD, Swanström LL. Outcomes of antireflux surgery in patients with normal preoperative 24-hour pH test results. *Am J Surg.* mai 2004;187(5):599-603.
55. Broeders JA, Draaisma WA, Bredenoord AJ, de Vries DR, Rijnhart-de Jong HG, Smout AJ, et al. Oesophageal acid hypersensitivity is not a contraindication to Nissen fundoplication. *Br J Surg.* sept 2009;96(9):1023-30.
56. Broeders JA, Draaisma WA, Bredenoord AJ, Smout AJ, Broeders IA, Gooszen HG. Impact of symptom-reflux association analysis on long-term outcome after Nissen fundoplication. *Br J Surg.* févr 2011;98(2):247-54.
57. Zerbib F, Roman S, Ropert A, des Varannes SB, Pouderoux P, Chaput U, et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol.* sept 2006;101(9):1956-63.
58. Emerenziani S, Sifrim D, Habib FI, Ribolsi M, Guarino MPL, Rizzi M, et al. Presence of gas in the refluxate enhances reflux perception in non-erosive patients with physiological acid exposure of the oesophagus. *Gut.* avr 2008;57(4):443-7.
59. Savarino E, Tutuian R, Zentilin P, Dulbecco P, Pohl D, Marabotto E, et al. Characteristics of reflux episodes and symptom association in patients with erosive esophagitis and nonerosive reflux disease: study using combined impedance-pH off therapy. *Am J Gastroenterol.* mai 2010;105(5):1053-61.
60. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, Pohl D, Casa DD, Frazzoni M, et al. The role of nonacid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. *Am J Gastroenterol.* nov 2008;103(11):2685-93.
61. Yoshida N, Kuroda M, Suzuki T, Kamada K, Uchiyama K, Handa O, et al. Role of nociceptors/neuropeptides in the pathogenesis of visceral hypersensitivity of nonerosive reflux disease. *Dig Dis Sci.* août 2013;58(8):2237-43.
62. Drewes AM, Schipper K-P, Dimcevski G, Petersen P, Andersen OK, Gregersen H, et al. Multimodal induction and assessment of allodynia and hyperalgesia in the human oesophagus. *Eur J Pain Lond Engl.* 2003;7(6):539-49.
63. Sarkar S, Aziz Q, Woolf CJ, Hobson AR, Thompson DG. Contribution of central sensitisation to the development of non-cardiac chest pain. *Lancet Lond Engl.* 30 sept 2000;356(9236):1154-9.
64. García-Compeán D, González González JA, Marrufo García CA, Flores Gutiérrez JP, Barboza Quintana O, Galindo Rodríguez G, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: A prospective study. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* mars 2011;43(3):204-8.
65. Poh CH, Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, Willis MR, Hargadon D, Noelck N, et al. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointest Endosc.* janv 2010;71(1):28-34.
66. Kushnir VM, Sayuk GS, Gyawali CP. The effect of antisecretory therapy and study duration on ambulatory esophageal pH monitoring. *Dig Dis Sci.* mai 2011;56(5):1412-9.

67. Savarino E, Zentilin P, Martinato M, Savarino V. Nonerosive reflux disease and functional heartburn are clearly separate entities. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* juin 2013;25(6):749-50.
68. Bredenoord AJ, Draaisma WA, Weusten BL a. M, Gooszen HG, Smout AJPM. Mechanisms of acid, weakly acidic and gas reflux after anti-reflux surgery. *Gut.* févr 2008;57(2):161-6.
69. Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, Adams D, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastro-oesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg.* déc 2006;93(12):1483-7.
70. Savarino E, Marabotto E, Zentilin P, Frazzoni M, Sammito G, Bonfanti D, et al. The added value of impedance-pH monitoring to Rome III criteria in distinguishing functional heartburn from non-erosive reflux disease. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* juill 2011;43(7):542-7.
71. Zerbib F, Belhocine K, Simon M, Capdepon M, Mion F, Bruley des Varannes S, et al. Clinical, but not oesophageal pH-impedance, profiles predict response to proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut.* avr 2012;61(4):501-6.
72. Frazzoni M, Conigliaro R, Mirante VG, Melotti G. The added value of quantitative analysis of on-therapy impedance-pH parameters in distinguishing refractory non-erosive reflux disease from functional heartburn. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* févr 2012;24(2):141-6, e87.
73. Mainie I, Tutuian R, Shay S, Vela M, Zhang X, Sifrim D, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut.* oct 2006;55(10):1398-402.
74. Surdea Blaga T, Dumitrascu D, Galmiche J-P, Bruley des Varannes S. Functional heartburn: clinical characteristics and outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* mars 2013;25(3):282-90.
75. Fass R, Tougas G. Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain. *Gut.* déc 2002;51(6):885-92.
76. Vela MF, Craft BM, Sharma N, Freeman J, Hazen-Martin D. Refractory heartburn: comparison of intercellular space diameter in documented GERD vs. functional heartburn. *Am J Gastroenterol.* mai 2011;106(5):844-50.
77. Farré R, Blondeau K, Clement D, Vicario M, Cardozo L, Vieth M, et al. Evaluation of oesophageal mucosa integrity by the intraluminal impedance technique. *Gut.* juill 2011;60(7):885-92.
78. Kern M, Hofmann C, Hyde J, Shaker R. Characterization of the cerebral cortical representation of heartburn in GERD patients. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* janv 2004;286(1):G174-181.
79. Yang M, Li Z, Chen D, Zou D, Xu X, Fang D, et al. Quantitative assessment and characterization of visceral hyperalgesia evoked by esophageal balloon distention and acid perfusion in patients with functional heartburn, nonerosive reflux disease, and erosive esophagitis. *Clin J Pain.* mai 2010;26(4):326-31.

80. Naliboff BD, Mayer M, Fass R, Fitzgerald LZ, Chang L, Bolus R, et al. The effect of life stress on symptoms of heartburn. *Psychosom Med.* juin 2004;66(3):426-34.
81. Johnston BT, Lewis SA, Collins JS, McFarland RJ, Love AH. Acid perception in gastro-oesophageal reflux disease is dependent on psychosocial factors. *Scand J Gastroenterol.* janv 1995;30(1):1-5.
82. Park E-Y, Choi M-G, Baeg M, Lim C-H, Kim J, Cho Y, et al. The value of early wireless esophageal pH monitoring in diagnosing functional heartburn in refractory gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci.* oct 2013;58(10):2933-9.
83. Ponce J, Ortiz V, Maroto N, Ponce M, Bustamante M, Garrigues V. High prevalence of heartburn and low acid sensitivity in patients with idiopathic achalasia. *Dig Dis Sci.* mars 2011;56(3):773-6.
84. Limsrivilai J, Charatcharoenwitthaya P, Pausawasdi N, Leelakusolvong S. Imipramine for Treatment of Esophageal Hypersensitivity and Functional Heartburn: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Am J Gastroenterol.* févr 2016;111(2):217-24.
85. Ostovaneh MR, Saeidi B, Hajifathalian K, Farrokhi-Khajeh-Pasha Y, Fotouhi A, Mirbagheri SS, et al. Comparing omeprazole with fluoxetine for treatment of patients with heartburn and normal endoscopy who failed once daily proton pump inhibitors: Double-blind placebo-controlled trial. *Neurogastroenterol Motil.* 1 mai 2014;26(5):670-8.
86. Shapiro M, Shanani R, Taback H, Abramowich D, Scapa E, Broide E. Functional chest pain responds to biofeedback treatment but functional heartburn does not: what is the difference? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* juin 2012;24(6):708-14.
87. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology.* 15 févr 2016;
88. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res.* févr 2002;52(2):69-77.
89. Labus JS, Bolus R, Chang L, Wiklund I, Naesdal J, Mayer EA, et al. The Visceral Sensitivity Index: development and validation of a gastrointestinal symptom-specific anxiety scale. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 juill 2004;20(1):89-97.
90. Mykletun A, Stordal E, Dahl AA. Hospital Anxiety and Depression (HAD) scale: factor structure, item analyses and internal consistency in a large population. *Br J Psychiatry.* 1 déc 2001;179(6):540-4.
91. Slaughter JC, Goutte M, Rymer JA, Oranu AC, Schneider JA, Garrett CG, et al. Caution about overinterpretation of symptom indexes in reflux monitoring for refractory gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* oct 2011;9(10):868-74.
92. Roman S, Keefer L, Imam H, Korrapati P, Mogni B, Eident K, et al. Majority of symptoms in esophageal reflux PPI non-responders are not related to reflux. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* nov 2015;27(11):1667-74.

93. Savarino E, Zentilin P, Marabotto E, Bonfanti D, Inferrera S, Assandri L, et al. Overweight is a risk factor for both erosive and non-erosive reflux disease. *Dig Liver Dis.* 1 déc 2011;43(12):940-5.
94. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology.* nov 2005;129(5):1756-80.
95. Riehl ME, Pandolfino JE, Palsson OS, Keefer L. The feasibility and acceptability of esophageal-directed hypnotherapy for functional heartburn. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus ISDE.* juill 2016;29(5):490-6.
96. van Hoeij FB, Smout AJ, Bredenoord AJ. Predictive value of routine esophageal high-resolution manometry for gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* juill 2015;27(7):963-70.
97. Shi Y, Tan N, Zhang N, Xiong L, Peng S, Lin J, et al. Predictors of proton pump inhibitor failure in non-erosive reflux disease: A study with impedance-pH monitoring and high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* mai 2016;28(5):674-9.
98. Boltin D, Boaz M, Aizic S, Sperber A, Fass R, Niv Y, et al. Psychological distress is not associated with treatment failure in patients with gastroesophageal reflux disease. *J Psychosom Res.* nov 2013;75(5):462-6.
99. Fass R, Naliboff BD, Fass SS, Peleg N, Wendel C, Malagon IB, et al. The effect of auditory stress on perception of intraesophageal acid in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* mars 2008;134(3):696-705.
100. Dickman R, Boaz M, Aizic S, Belfer RG-, Sperber AD, Fass R, et al. Comparison of Anxiety and Depression in Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) Patients Who Failed Proton Pump Inhibitor (PPI) Therapy Versus Those Who Fully Responded to it. *Gastroenterology.* 1 mai 2011;140(5):S-582.
101. Nastaskin I, Mehdikhani E, Conklin J, Park S, Pimentel M. Studying the overlap between IBS and GERD: a systematic review of the literature. *Dig Dis Sci.* déc 2006;51(12):2113-20.
102. Savarino E, Pohl D, Zentilin P, Dulbecco P, Sammito G, Sconfienza L, et al. Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease. *Gut.* sept 2009;58(9):1185-91.
103. de Bortoli N, Frazzoni L, Savarino EV, Frazzoni M, Martinucci I, Jania A, et al. Functional Heartburn Overlaps With Irritable Bowel Syndrome More Often than GERD. *Am J Gastroenterol.* déc 2016;111(12):1711-7.

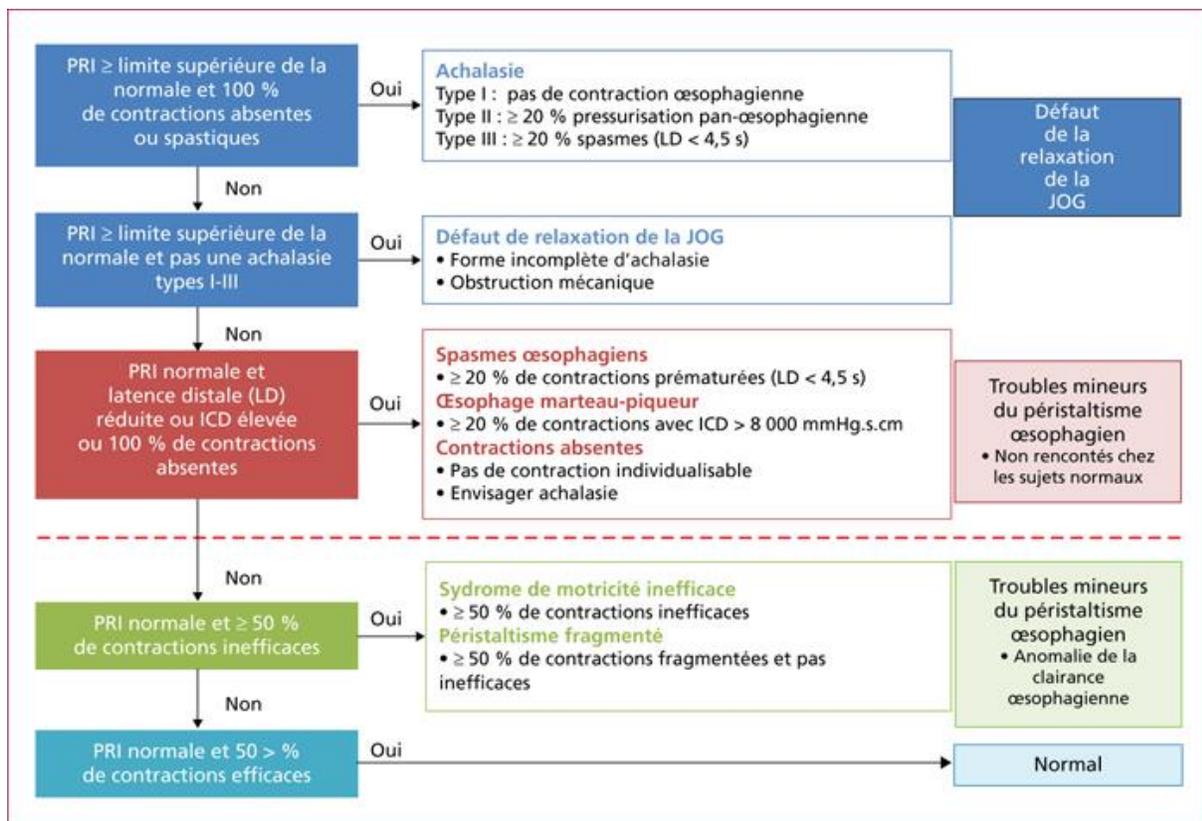
Annexe 1 : Classification de Los Angeles

TABEAU 4. ŒSOPHAGITE SELON LA CLASSIFICATION DE LOS ANGELES

Classe	Définition
A	Au moins une lésion de la muqueuse ≤ 5 mm de long, ne dépassant pas les sommets des plis de la muqueuse
B	Au moins une lésion de la muqueuse > 5 mm de long, ne dépassant pas les sommets des plis de la muqueuse
C	Lésions de la muqueuse se prolongeant entre les sommets de ≥ 2 plis, mais touchant moins de 75 % de la circonférence de l'œsophage
D	Lésions de la muqueuse touchant 75 % ou plus de la circonférence de l'œsophage

D'après les données initialement publiées dans Can J Gastroenterol 2004;19(1):15-35.

Annexe 2 : Classification de Chicago 3.0



Echelle de dépression HAD
(HAD : Hospital Anxiety and Depression Scale) de Sigmond et Snaith

1) Anxiété

Je me sens tendu ou énervé.

- 0 Jamais.
- 1 De temps en temps.
- 2 Souvent.
- 3 La plupart du temps.

J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver.

- 0 Pas du tout.
- 1 Un peu mais cela ne m'inquiète pas.
- 2 Oui, mais ce n'est pas trop grave.
- 3 Oui, très nettement.

Je me fais du souci.

- 0 Très occasionnellement.
- 1 Occasionnellement.
- 2 Assez souvent.
- 3 Très souvent.

Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté.

- 0 Oui, quoi qu'il arrive.
- 1 Oui, en général.
- 2 Rarement.
- 3 Jamais.

J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué.

- 0 Jamais.
- 1 Parfois.
- 2 Assez souvent.
- 3 Très souvent.

J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place.

- 0 Pas du tout.
- 1 Pas tellement.
- 2 Un peu.
- 3 Oui, c'est tout à fait le cas.

J'éprouve des sensations soudaines de panique.

- 0 Jamais.
- 1 Pas très souvent.
- 2 Assez souvent.
- 3 Vraiment très souvent.

2) Dépression

Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois.

- 0 Oui, tout autant.
- 1 Pas autant.
- 2 Un peu seulement.
- 3 Presque plus.

Je ris facilement et vois le bon côté des choses.

- 0 Autant que par le passé.
- 1 Plus autant qu'avant.
- 2 Vraiment moins qu'avant.
- 3 Plus du tout.

Je suis de bonne humeur.

- 0 La plupart du temps.
- 1 Assez souvent.
- 2 Rarement.
- 3 Jamais.

J'ai l'impression de fonctionner au ralenti.

- 0 Jamais.
- 1 Parfois.
- 2 Très souvent.
- 3 Presque toujours.

Je me m'intéresse plus à mon apparence.

- 0 J'y prête autant d'attention que par le passé.
- 1 Il se peut que je n'y fasse plus autant attention.
- 2 Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais.
- 3 Plus du tout.

Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses.

- 0 Autant qu'avant.
- 1 Un peu moins qu'avant.
- 2 Bien moins qu'avant.
- 3 Presque jamais.

Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou télévision.

- 0 Souvent.
- 1 Parfois.
- 2 Rarement.
- 3 Très rarement.

Annexe 4 : Index de Sensibilité Viscérale

	Complètement d'accord	Plutôt d'accord	Assez d'accord	Assez peu d'accord	Plutôt pas d'accord	Complètement pas d'accord
1. Je crains que mes ballonnements ne s'aggravent dans la journée quoi que je mange	1	2	3	4	5	6
2. Je suis anxieux quand je vais dans un nouveau restaurant	1	2	3	4	5	6
3. Je suis souvent inquiet à cause de mes problèmes de ventre	1	2	3	4	5	6
4. J'ai du mal à apprécier les choses car je ne peux m'empêcher de penser à mes problèmes de ventre	1	2	3	4	5	6
5. Je crains souvent de ne pas pouvoir aller à la selle normalement	1	2	3	4	5	6
6. En raison de la peur d'avoir une gêne abdominale, je goute rarement de nouveaux aliments	1	2	3	4	5	6
7. Peu importe ce que je mange, je vais probablement me sentir inconfortable	1	2	3	4	5	6
8. Dès que je ressens une gêne abdominale je commence à m'inquiéter et à me sentir anxieux	1	2	3	4	5	6
9. Quand je vais dans un endroit que je ne connais pas, l'une des premières choses que je fais est de chercher les toilettes	1	2	3	4	5	6
10. J'ai l'impression de ressentir en permanence des sensations qui viennent de mon abdomen	1	2	3	4	5	6
11. J'ai souvent le sentiment que mes problèmes de ventre pourraient être un signe d'une maladie grave	1	2	3	4	5	6
12. Dès que je me réveille, je crains d'éprouver de l'inconfort dans mon ventre pendant la journée	1	2	3	4	5	6
13. Quand je ressens une gêne abdominale, cela me fait peur	1	2	3	4	5	6
14. Dans des situations de stress, mon ventre me dérange beaucoup	1	2	3	4	5	6
15. Je pense constamment à ce qui se passe à l'intérieur de mon ventre	1	2	3	4	5	6

Annexe 5 : Reflux Disease Questionnaire RDQ :

1. Sur les 7 derniers jours, à quelle fréquence avez-vous ressenti les symptômes suivants ?

	jamais	moins d'une fois par semaine	un jour par sem.	2-3 jours par sem.	4-6 jours par semaine	tous les jours
a. une brûlure derrière le sternum	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
b. une douleur derrière le sternum	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
c. une brûlure au niveau du creux de l'estomac	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
d. une douleur au niveau du creux de l'estomac	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
e. un goût acide dans la bouche	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
f. une remontée désagréable de liquide ou d'aliments depuis l'estomac	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

2. Sur les 7 derniers jours, comment classeriez-vous l'intensité des symptômes suivants?

	Nulle	très légère	légère	modérée	forte	très forte
a. une brûlure derrière le sternum	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
b. une douleur derrière le sternum	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
c. une brûlure au niveau du creux de l'estomac	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
d. une douleur au niveau du creux de l'estomac	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
e. un goût acide dans la bouche	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
f. une remontée désagréable de liquide ou d'aliments depuis l'estomac	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

Annexe 6 : Critères de Rome III :

Le but du questionnaire ci-dessous est d'en apprendre davantage sur vos problèmes de santé. Le questionnaire prendra environ 5 minutes. Pour répondre à chaque question, cochez le cercle directement à la gauche de la bonne réponse. Si vous n'êtes pas sûr de la réponse, ou si vous ne vous rappelez pas la réponse à une question, il suffit de répondre du mieux que vous le pouvez. Il est facile de manquer des questions, alors s'il vous plaît vérifier que vous n'avez rien oublié

1-Dans les 3 derniers mois, combien de fois avez-vous eu une douleur ou un inconfort au milieu de la poitrine (non liée à des problèmes cardiaques)?	<input type="radio"/> ① jamais <input type="radio"/> ② moins d'1 jour par mois <input type="radio"/> ③ 1 jour par mois <input type="radio"/> ④ 2 à 3 jours par mois <input type="radio"/> ⑤ un jour par semaine <input type="radio"/> ⑥ plus d'un jour par semaine <input type="radio"/> ⑦ Tous les jours
2-Dans les 3 derniers mois, combien de fois avez-vous eu des brûlures dans la poitrine? (derrière le sternum)	<input type="radio"/> ① jamais <input type="radio"/> ② moins d'1 jour par mois <input type="radio"/> ③ 1 jour par mois <input type="radio"/> ④ 2 à 3 jours par mois <input type="radio"/> ⑤ un jour par semaine <input type="radio"/> ⑥ plus d'un jour par semaine <input type="radio"/> ⑦ Tous les jours
3-Dans les 3 derniers mois, combien de fois avez-vous été gêné ou inconfortable après un repas de taille normale?	<input type="radio"/> ① jamais <input type="radio"/> ② moins d'1 jour par mois <input type="radio"/> ③ 1 jour par mois <input type="radio"/> ④ 2 à 3 jours par mois <input type="radio"/> ⑤ un jour par semaine <input type="radio"/> ⑥ plus d'un jour par semaine <input type="radio"/> ⑦ Tous les jours
4-Avez-vous eu cette sensation de plénitude inconfortable après les repas depuis 6 mois ou plus?	<input type="radio"/> ① Non <input type="radio"/> ② Oui
5-Dans les 3 derniers mois, combien de fois avez-vous été incapable de terminer un repas de taille normale?	<input type="radio"/> ① jamais <input type="radio"/> ② moins d'1 jour par mois <input type="radio"/> ③ 1 jour par mois <input type="radio"/> ④ 2 à 3 jours par mois <input type="radio"/> ⑤ un jour par semaine <input type="radio"/> ⑥ plus d'un jour par semaine <input type="radio"/> ⑦ Tous les jours
6-Avez-vous eu cette incapacité à terminer les repas de taille normale depuis 6 mois ou plus?	<input type="radio"/> ① Non <input type="radio"/> ② Oui
7-Dans les 3 derniers mois, combien de fois avez-vous eu une douleur ou une brûlure au milieu de l'abdomen, au-dessus de votre nombril, mais pas dans votre poitrine?	<input type="radio"/> ① jamais <input type="radio"/> ② moins d'1 jour par mois <input type="radio"/> ③ 1 jour par mois <input type="radio"/> ④ 2 à 3 jours par mois <input type="radio"/> ⑤ un jour par semaine <input type="radio"/> ⑥ plus d'un jour par semaine <input type="radio"/> ⑦ Tous les jours
8-Avez-vous eu cette douleur ou brûlure 6 mois ou plus?	<input type="radio"/> ① Non <input type="radio"/> ② Oui

9-Cette douleur ou de brûlure se produisent-elles, puis disparaissent complètement au cours de la même journée?	<input type="radio"/> ① Jamais ou rarement <input type="radio"/> ② Parfois <input type="radio"/> ③ Souvent <input type="radio"/> ④ la plupart du temps <input type="radio"/> ⑤ Toujours
10-Habituellement, quelle était l'intensité de la douleur ou brûlure dans le milieu de l'abdomen, au-dessus de votre nombril?	<input type="radio"/> ① Faible <input type="radio"/> ② Moyenne <input type="radio"/> ③ Moderée <input type="radio"/> ④ Severe <input type="radio"/> ⑤ Très severe
11-La douleur ou brûlure est elle soulagée par les antiacides?	<input type="radio"/> ① Jamais ou rarement <input type="radio"/> ② Parfois <input type="radio"/> ③ Souvent <input type="radio"/> ④ la plupart du temps <input type="radio"/> ⑤ Toujours
12-Est-ce que cette douleur ou brûlure est soulagée par l'émission de selles ou de gaz ?	<input type="radio"/> ① Jamais ou rarement <input type="radio"/> ② Parfois <input type="radio"/> ③ Souvent <input type="radio"/> ④ la plupart du temps <input type="radio"/> ⑤ Toujours
13-A quelle fréquence cette douleur ou inconfort est soulagée en changeant de position?	<input type="radio"/> ① Jamais ou rarement <input type="radio"/> ② Parfois <input type="radio"/> ③ Souvent <input type="radio"/> ④ la plupart du temps <input type="radio"/> ⑤ Toujours
14-Dans les 3 derniers mois, combien de fois avez-vous eu un inconfort ou une douleur partout dans l'abdomen?	<input type="radio"/> ① jamais <input type="radio"/> ② moins d'1 jour par mois <input type="radio"/> ③ 1 jour par mois <input type="radio"/> ④ 2 à 3 jours par mois <input type="radio"/> ⑤ un jour par semaine <input type="radio"/> ⑥ plus d'un jour par semaine <input type="radio"/> ⑦ Tous les jours
15-Pour les femmes: Est-ce que cet inconfort ou la douleur ne survient que durant vos règles et non à d'autres moments?	<input type="radio"/> ① Non <input type="radio"/> ② Oui <input type="radio"/> ③ non applicable (menopause ou homme)
16-Avez-vous eu cet inconfort ou douleur depuis 6 mois ou plus?	<input type="radio"/> ① Non <input type="radio"/> ② oui
17-A quelle fréquence cette gêne ou douleur est soulagée par l'émission de selles ?	<input type="radio"/> ① Jamais ou rarement <input type="radio"/> ② Parfois <input type="radio"/> ③ Souvent <input type="radio"/> ④ la plupart du temps <input type="radio"/> ⑤ Toujours
18-Lorsque cette inconfort ou la douleur débute, avez-vous eu des selles moins fréquentes?	<input type="radio"/> ① Jamais ou rarement <input type="radio"/> ② Parfois <input type="radio"/> ③ Souvent <input type="radio"/> ④ la plupart du temps <input type="radio"/> ⑤ Toujours

19-Lorsque cette inconfort ou la douleur débute, avez-vous eu des selles molles ou liquides ?	<ul style="list-style-type: none"> ① Jamais ou rarement ② Parfois ③ Souvent ④ la plupart du temps ⑤ Toujours
20-Lorsque cette inconfort ou la douleur débute, avez-vous eu des selles plus dures ?	<ul style="list-style-type: none"> ① Jamais ou rarement ② Parfois ③ Souvent ④ la plupart du temps ⑤ Toujours
21-Dans les 3 derniers mois, combien de fois avez-vous eu des selles dures ou grumeleuses?	<ul style="list-style-type: none"> ① Jamais ou rarement ② Parfois ③ Souvent ④ la plupart du temps ⑤ Toujours
22-Dans les 3 derniers mois, combien de fois avez-vous eu des selles molles, ou liquides ?	<ul style="list-style-type: none"> ① Jamais ou rarement ② Parfois ③ Souvent ④ la plupart du temps ⑤ Toujours

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais 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 les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me 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 déshonorée et méprisée si j'y manque.