

Le pyrosis : reflux gastro-œsophagien en 9 tableaux*

Heartburn : gastro-oesophageal reflux in 9 pictures

M. Buset¹ et E. Demanet²

¹Service d'Hépatogastro-Entérologie, C.H.U. Saint-Pierre, ²C.U.M.G.-U.L.B.

RESUME

Cet article résume la conférence exposée lors du Séminaire du Centre Universitaire de Médecine Générale de l'Université Libre de Bruxelles (C.U.M.G.-U.L.B.) du 7 au 14 avril 2007. Il ne s'agit aucunement d'une revue exhaustive du reflux gastro-œsophagien, mais plutôt d'une tentative de réponse aux questions que se pose le plus fréquemment le médecin généraliste, rapportées en 9 tableaux :

1. Définition, prévalence et physiopathologie.
2. Bilan et rôle de l'endoscopie.
3. Traitement médical.
4. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : Equivalence des molécules ? Equivalence des génériques ?
5. Œsophage de Barrett.
6. Reflux et endoscopie négative.
7. Manifestations extra-œsophagiennes.
8. Traitements chirurgicaux.
9. Traitements endoscopiques.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 197-205

ABSTRACT

This article summarises the conference which took place during the " Centre Universitaire de Médecine Générale de l'Université Libre de Bruxelles " (C.U.M.G.-U.L.B.) Seminar in April 7-14, 2007. It is in no way an extensive review about gastro-oesophageal reflux disease (GERD), but instead an attempt of answering the most frequently asked questions by the general practitioner, reported in 9 pictures :

1. Definition, prevalence and physiopathology.
2. Work up and role of endoscopy.
3. Medical treatment.
4. PPI : Equivalence of the medications ? Equivalence of the generic drugs ?
5. Barrett's esophagus.
6. Reflux and negative endoscopy.
7. Extra-oesophageal manifestations.
8. Surgical treatments.
9. Endoscopic treatments.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 197-205

Key words : heartburn, gastro-oesophageal reflux, GERD

Cet article résume la conférence exposée lors du Séminaire du C.U.M.G.-U.L.B. du 7 au 14 avril 2007. Il ne s'agit aucunement d'une revue exhaustive du reflux gastro-œsophagien (RGO), mais plutôt d'une tentative de réponse aux questions que se pose le plus fréquemment le médecin généraliste.

1. Définitions, prévalence et physiopathologie

Le pyrosis est défini comme une sensation de brûlure rétrosternale irradiant vers la gorge ou la bouche. Il survient couramment après le repas, en position couchée à plat ou après le lever de poids lourds. Il est très important de ne pas confondre le pyrosis avec d'autres symptômes, tels la dyspepsie. Seulement 70 % des patients qui se plaignent de " brûlant " ont un pyrosis classique, alors que 23 % qui

le dévient initialement ont en fait un vrai pyrosis. Il faut savoir qu'il n'y a pas de corrélation entre la sévérité du pyrosis et la présence ou la sévérité de l'œsophagite. Le pyrosis peut par exemple être minimal ou absent dans l'œsophage de Barrett, ou dans les manifestations extra-œsophagiennes du reflux.

Le pyrosis est le symptôme cardinal du reflux gastro-œsophagien. L'ensemble qui constitue la " maladie du reflux gastro-œsophagien " devrait inclure tous les individus qui sont exposés au risque de complications physiques du RGO, ou qui présentent une altération significative de leur bien-être en relation avec la santé (qualité de la vie), due à des symptômes

* Résumé de la conférence exposée lors du Séminaire du C.U.M.G.-U.L.B. du 7 au 14 avril 2007.

liés au reflux, après réassurance adéquate de la nature bénigne de leurs symptômes, comme le définit le rapport du *workshop* de consensus de Genval de 1999¹. Il faut savoir que le pyrosis est présent chez au moins 75 % des patients souffrant de RGO. Par contre, la douleur épigastrique ne correspond pas à la présence ou à la sévérité de l'œsophagite. Il est donc très important d'identifier le pyrosis avec précision par l'anamnèse. Une réponse " oui " aux 4 questions suivantes est associée à un taux de 85 % d'œsophagite et/ou de pH-métrie pathologique : " Percevez-vous régulièrement une sensation désagréable et lancinante qui monte derrière votre sternum ? ", " Cette sensation s'accompagne-t-elle souvent de brûlure dans la poitrine ? ", " Les anti-acides soulagent-ils vos symptômes ? " et " La semaine dernière, avez-vous perçu ces symptômes pendant 4 jours ou plus ? " ².

Il existe une relation étroite entre la sévérité des plaintes et l'impact économique du RGO, en termes d'absence au travail et de productivité. Une étude faite auprès de 1.200 employés montre que le reflux peut occasionner jusqu'à 6,4 heures de perte de productivité par semaine³. Différentes activités quotidiennes peuvent être altérées, comme l'alimentation, le sommeil, les activités sociales, le sport, les *hobbies* ou encore les rapports sexuels. Le RGO a un impact plus important sur la qualité de la vie que l'ulcère duodénal, l'angor ou la décompensation cardiaque. Seules les affections psychiatriques font pire⁴.

La prévalence du RGO dans la population générale est très variable d'un pays à l'autre. Elle est très élevée aux Etats-Unis ou en Europe par exemple, alors qu'elle est basse en Chine. Une étude belge par interview téléphonique récente montre que 28 % ont présenté des symptômes de RGO pendant les 12 derniers mois, 42 % au moins une fois par semaine, 4 % au moins une fois par jour. 77 % d'entre eux estiment que leurs symptômes ont des conséquences sur la qualité de leur vie⁵. Il s'agit donc d'un problème de santé extrêmement répandu.

Plusieurs mécanismes sont impliqués pour expliquer l'exposition accrue de l'œsophage au contenu gastrique. Outre le dysfonctionnement du sphincter œsophagien inférieur avec ou sans hernie hiatale, on mentionne aussi des problèmes de *clearance* œsophagienne, une vidange gastrique retardée ou encore une pression intra-abdominale accrue. Les relaxations transitoires du sphincter œsophagien inférieur constituent le mécanisme prépondérant expliquant les épisodes de RGO chez la majorité des patients. Sans entrer dans les détails, l'acide et la pepsine attaquent et affaiblissent les jonctions entre les cellules, créant des espaces entre elles, qui permettent la pénétration de l'acide en profondeur. Il est bien démontré qu'un pH inférieur à 4 constitue un seuil critique pour une activité de la pepsine gastrique.

2. Bilan et rôle de l'endoscopie

Le bilan du RGO comporte principalement

l'analyse des symptômes, l'épreuve thérapeutique d'acido-suppression, l'endoscopie, le monitoring du pH, et dans une mesure actuellement marginale, la radiologie.

Nous avons déjà insisté sur l'importance de la qualité de l'anamnèse. De simples questionnaires peuvent souvent faciliter significativement le diagnostic de RGO. Les symptômes du RGO peuvent être séparés en 2 groupes distincts : les symptômes spécifiques, à savoir le pyrosis et les régurgitations acides ou non, et les symptômes non spécifiques, qui seront abordés dans un autre tableau. Il faut insister aussi sur la qualité de l'anamnèse dans la reconnaissance des signes d'alarme qui peuvent accompagner les autres symptômes. En effet, si le RGO constitue dans la majorité des cas un syndrome pénible, mais sans danger, la prévalence de complications plus sérieuses est loin d'être négligeable : 2 à 7 % d'ulcère œsophagien, 4 % de sténoses, et surtout 10 à 15 % d'œsophage de Barrett, dont on connaît l'association avec le risque de dégénérescence maligne. Ces signes d'alarme sont essentiellement la dysphagie, c'est-à-dire une sensation d'obstacle au passage des ingestats, la perte de poids, l'hémorragie ou l'anémie ou la palpation d'une masse abdominale. Il faut savoir qu'ils représentent 13 % des symptômes associés au reflux au cabinet du généraliste⁷. Une étude récente montre que la prise en charge du RGO en Belgique est loin d'être optimale, puisque des investigations ne sont pratiquées que dans une trentaine de pour-cent, que les symptômes soient typiques ou non, que des signes d'alarme soient ou non présents⁸. La principale raison de ce problème est que le patient est le plus souvent référé au spécialiste sur base de la sévérité des symptômes plutôt que sur la présence de signes d'alarme.

L'étape suivante à considérer est l'épreuve thérapeutique. Celle-ci a une sensibilité très haute (75 %), mais sa spécificité est mauvaise (55 %). Il faut bien sûr garder à l'esprit à chaque instant le risque de masquer un autre diagnostic ou un cancer, ou de ne pas identifier un Barrett ou une dysplasie. Quoiqu'il en soit, en l'absence de signe d'alarme, chez les patients en-dessous de 50 ans, un traitement empirique par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) est un test diagnostique initial approprié et raisonnable chez un patient présentant des symptômes de reflux. Les IPP constituent les médicaments de choix pour ce test, toujours à dose complète.

Au-delà, la visualisation directe de la muqueuse œsophagienne par endoscopie reste la technique optimale pour déterminer la présence ou la sévérité de l'œsophagite. Elle est la seule technique fiable pour détecter l'œsophage de Barrett et pour pratiquer des biopsies si nécessaire. En gros, ses indications peuvent être résumées comme suit : histoire atypique, symptômes fréquents et de longue durée, ou qui ne répondent pas au traitement, plus de 50 ans, et bien sûr la présence de signes d'alarme.

La pH-métrie joue un rôle clef dans des indications plus spécifiques, qui seront abordées plus loin.

Enfin, la radiologie n'a qu'une valeur limitée dans le bilan du RGO, en dehors de l'évaluation de sténoses ou de pathologies non liées au reflux.

Revenons au rôle de l'endoscopie. Quatre volets peuvent être dégagés : le diagnostic, la prévention des complications, le contrôle des prescriptions, et le traitement.

Les diagnostics de l'œso-gastro-duodénoscopie sont variés, mais l'œsophagite de reflux représente plus de la moitié d'entre eux. Elle peut être classée en 4 grades de sévérité croissante, de A à D, selon la classification de Los Angeles. Celle-ci a remplacé l'ancienne classification de Savary-Miller, dont le défaut était l'amalgame entre le degré de sévérité, et la présence d'un œsophage de Barrett ou d'une sténose. Mais il faut savoir qu'il n'y a aucune corrélation entre la sévérité du pyrosis et le grade de sévérité de l'œsophagite.

En conclusion, l'algorithme de prise en charge d'un RGO non investigué pourrait être proposé⁷ (figure 1).

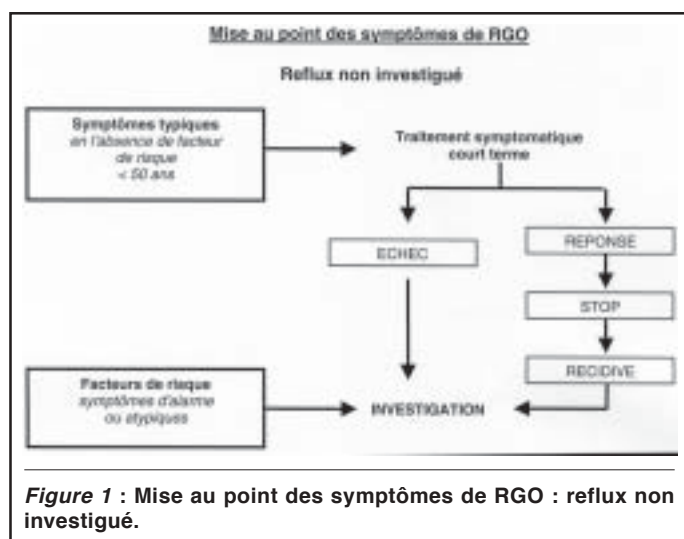


Figure 1 : Mise au point des symptômes de RGO : reflux non investigué.

Concernant le rôle de l'endoscopie, l'épreuve thérapeutique des IPP, le sujet a été traité lors d'une conférence de consensus de l'INAMI, dont les rapports sont disponible en ligne : <http://www.inami.fgov.be/drug/fr/statistics-scientific-information/consensus/2003-05-15/pdf/cv.pdf> (version courte) et <http://www.inami.fgov.be/drug/fr/statistics-scientific-information/consensus/2003-05-15/pdf/lv.pdf> (version longue).

3. Traitement médical

Avant d'envisager l'approche médicamenteuse, il faut rappeler l'importance du mode de vie, et notamment des précautions posturales, trop souvent négligées : élévation de la tête du lit, éviter les repas tardifs, éviter de se pencher en avant après le repas,

éviter l'excès de poids, ne pas fumer, éviter les boissons gazeuses, etc.

Si les tampons gastriques anti-acides peuvent jouer un rôle bénéfique, ils sont souvent insuffisants, et on leur préfère les médicaments qui inhibent la sécrétion.

Deux classes existent, les anti-H2 qui inhibent la pompe à protons en bloquant le récepteur histaminique, et les inhibiteurs directs de la pompe à protons (IPP). Toutes les études confirment la supériorité de ces derniers, tant au niveau du gain thérapeutique sur l'œsophagite que de l'amélioration symptomatique rapide. De même, leur supériorité est avérée dans le maintien de la guérison et du contrôle des symptômes dans le traitement d'entretien à long terme. Cela s'explique aisément quand on sait que la fréquence des symptômes est directement proportionnelle au temps où l'œsophage est exposé à un pH inférieur à 4, et que seuls les IPP sont capables de maintenir le pH constamment supérieur à cette limite.

Le schéma proposé par les réunions de consensus⁷ est repris dans la figure 2. Le traitement d'entretien peut être administré soit en continu, soit à la demande, le patient ne prenant son IPP qu'en cas d'épisode symptomatique. Ceci permet de maintenir la rémission clinique dans près de 90 % des cas, tout en réduisant la consommation quotidienne d'un tiers⁸.

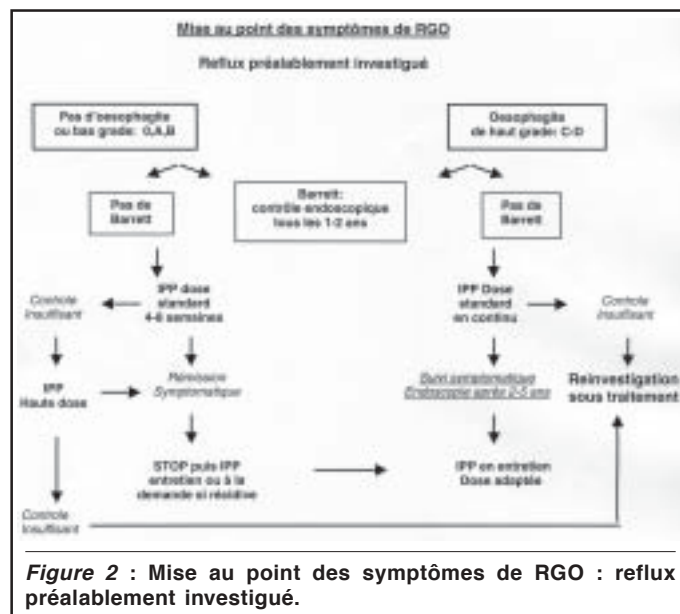


Figure 2 : Mise au point des symptômes de RGO : reflux préalablement investigué.

Baucoup considèrent qu'il n'y a plus aucune place pour les anti-H2 dans le traitement du RGO. La seule indication de ceux-ci serait la prophylaxie de l'ulcère de stress, et encore : seule leur efficacité par voie intra-veineuse a été démontrée, et on peut donc même s'interroger sur leur efficacité par voie orale.

Notons encore que, malheureusement, ni la réduction de poids, ni l'arrêt du tabac ne diminuent significativement l'exposition au pH < 4, ce qui ne diminue bien sûr pas l'importance de la lutte contre l'obésité et le tabagisme.

Pour en revenir au rôle de l'endoscopie, après son rôle dans le diagnostic et la prévention des complications et dans le traitement qui sera abordé plus loin, la Belgique est le seul pays au monde à lui en offrir un quatrième, à savoir le contrôle des prescriptions médicales. Le but de cet article n'est pas d'aborder le traitement du RGO sous l'angle économique ou politique, et encore moins d'entretenir la polémique sur l'opportunité de promouvoir les médicaments génériques qui est celle de nos derniers gouvernements. Pour ce qui est des modalités de remboursement actuelles, se référer au site de l'INAMI : http://www.inami.fgov.be/inami_prd/ssp/cns2/pages/SpecialityCns.asp

4. IPP : Equivalence des molécules ? Equivalence des génériques ?

Pour tendre à apporter une réponse optimale à ces questions, il est indispensable d'analyser deux aspects distincts : le rapport bénéfices/risques et le rapport bénéfices/coûts.

Le rapport bénéfices/risques

Les IPP sont des molécules de la catégorie des benzimidazoles. On distingue 5 molécules : l'oméprazole (Losec®, Logastric®), le lanzoprazole (Dakar®), l'ésoméprazole (Nexiam®), isomère de l'oméprazole, le rabéprazole (Pariet®) et le pantoprazole (Pantozole®, Zurcale®).

Aucune étude validée ne permet à ce jour de prétendre à la supériorité d'une molécule par rapport à une autre. Toutefois, tous les prescripteurs ont maintes fois rencontré des patients répondant mieux à une molécule qu'à l'autre. Des facteurs psychologiques interviennent certainement (cf. études placebo contrôlées), mais cela n'explique pas tout.

Ce constat nous oblige à rechercher d'autres origines de discordances de " réponses ", essentiellement d'ordre métabolique, sans toutefois nier d'autres facteurs encore indéterminés.

En effet, pour être efficace, une molécule IPP doit parvenir intacte dans la cellule pariétale gastrique afin de se fixer sur la pompe à protons et bloquer cette pompe. Cette liaison d'inhibition est forte et durable, mais le parcours de chaque molécule pour parvenir sous forme active dans la cellule gastrique, est dépendant d'au moins deux conditions :

- L'IPP ne peut être " protoné " par un H⁺ avant son arrivée par voie sanguine dans la cellule pariétale, au risque de se perdre en se fixant sur d'autres récepteurs extra-gastriques. Ceci explique l'importance de la " gastro-résistance " indispensable de la galénique des molécules, qui pourraient être protonées lors du transit dans l'estomac. Ces molécules, pour les mêmes raisons, ne peuvent être écrasées ou mâchées, elles peuvent tout au plus être délayées dans de l'eau avant absorption. De même, la prise à jeun est impérative afin d'assurer

une absorption intacte et rapide par la portion proximale de l'intestin grêle. L'IPP se retrouve alors, sous une forme non protonée dans la circulation. Pour donner une idée de l'importance de cette première source potentielle de variations de réponses : la biodisponibilité des IPP pris sous forme gastro-résistante est de 65 %, elle tombe à 13 % s'il n'y a pas de gastro-résistance !

- La molécule, pour parvenir intacte dans la cellule pariétale, doit encore éviter la dégradation hépatique en métabolites inactifs. Cette dégradation des IPP se fait par des enzymes du Cytochrome P450, et en particulier par les CYP2C19 et les CYP3A4, mais de manière préférentielle selon les molécules :
 - CYP2C19 : oméprazole, lanzoprazole, pantoprazole ;
 - CYP3A4 : ésoméprazole, rabéprazole.

On peut trouver aussi une explication à la relative non-équivalence des molécules. Sachant par exemple que dans notre population européenne, ± 11 % sont des " métaboliseurs ultra-rapides " pour le CYP2C19, n'est-il pas logique de rencontrer un patient sur dix qui pourrait ne pas répondre à l'oméprazole, le lanzoprazole et le pantoprazole ? A l'inverse, la demi-vie d'un IPP (CYP2C19) est triplée chez un " métaboliseur lent " (et chez un cirrhotique). L'AUC de l'oméprazole (forme active) est 13 fois supérieure chez un métaboliseur lent comparé à un métaboliseur rapide. Ceci intervient notamment au niveau de l'efficacité de l'éradication de l'HP : dans une trithérapie oméprazole, amoxicilline, clarithromycine, l'éradication de l'HP est de 100 % chez les métaboliseurs lents et seulement de 81 % chez les métaboliseurs rapides.

Face à une " résistance " à un IPP, outre la gastroscopie indispensable, voire la pH-métrie (cf. *supra*), la question trouve donc une réponse en cours de validation clinique : changer de molécule (catégorie A *versus* B ou l'inverse) plutôt que d'augmenter le dosage en première intention.

Les effets secondaires des IPP sont rares et le plus souvent bénins, donc on peut affirmer que le rapport des bénéfices/risques des IPP est extrêmement favorable. Même si les molécules semblent équivalentes entre elles, une recherche en cours permettra de confirmer l'importance du rôle de la pharmacogénétique (l'AMPLICHIP est un outil qui permet de détecter les mutations des gènes codant les CYP2C19, et donc de prédire les patients répondeurs et non répondeurs, ce qui constitue une voie d'avenir très prometteuse).

Le rapport bénéfices/coûts

Au vu des données reprises ci-dessus (6,4 heures de perte de productivité par semaine liée au pyrosis), et malgré le prix élevé des IPP, le bon rapport bénéfices/coûts est d'ores et déjà confirmé.

Mais au-delà de ce constat strictement économique, se pose la question de la " libéralisation " de la prescription des génériques. Si l'accessibilité

des IPP est une conséquence immédiate de l'apparition des génériques dont les auteurs ne contestent en rien la réalité, il reste à démontrer que l'apparition de ces génériques n'est néfaste ni sur la qualité des soins, ni sur le rapport bénéfices/coûts.

La qualité des formes génériques est conforme à la législation en vigueur : l'IPP générique doit notamment répondre à des critères de bio équivalence : AUC entre 80 et 120 %, concentration maximale (Cmax) entre 70 et 130 %. Ces critères sont une condition impérative pour accéder au marché européen.

L'AUC imposée, qui reflète la quantité résorbée, présente toutefois une " fourchette " fort large. Ainsi, en passant d'un générique à un autre, le risque est de passer au pire de 120 % à 80 % de la molécule active résorbée, soit une chute de 40 % ... Nous laissons au législateur la responsabilité des propos colportés à outrances concernant l'équivalence des génériques ...

Ajoutée aux données décrites ci-dessus (biodisponibilité selon la gastro-résistance, dégradation selon le statut métabolique des enzymes CYP2C19, etc.), il est certain que cette nouvelle variable introduite par l'AUC des génériques ne fait que compliquer le problème : dans quelle mesure certains génériques peuvent-ils être à l'origine d'une mauvaise réponse à un IPP ?

5. Œsophage de Barrett

La définition de l'œsophage de Barrett a évolué avec le temps. On considère actuellement comme œsophage de Barrett " tout changement de l'épithélium œsophagien de n'importe quelle hauteur qui peut être reconnu à l'endoscopie et qui est confirmé par la biopsie comme métaplasie intestinale de l'œsophage tubulaire à l'exclusion de la métaplasie intestinale du cardia "9. Plus que les sténoses ou les ulcères, c'est la complication la plus redoutable du RGO, puisqu'elle est associée à un risque de développement d'un cancer de l'ordre de 30 à 40 fois supérieur à celui de la population générale.

On sait que la prévalence de l'œsophage de Barrett dans le RGO est directement proportionnelle au reflux acide prolongé, en termes de durée et de nombre d'épisodes¹⁰, et aussi à la durée des symptômes¹¹. L'incidence de l'adénocarcinome œsophagien a quasi quintuplé en 20 à 30 ans dans les pays industrialisés, atteignant une incidence de 1/100.000 habitants par an dans les années 90. Les raisons exactes de cette augmentation ne sont pas connues, mais il semble bien que le RGO joue un rôle capital. Là aussi, on relève une relation proportionnelle entre le risque de cancer et la fréquence et la durée des symptômes de reflux¹².

Un des rôles essentiels de l'endoscopie de bilan du RGO sera de rechercher l'œsophage de Barrett, court ou long, dont la prévalence atteint 10 à 15 % des endoscopies démontrant une œsophagite de reflux.

L'incidence de l'adénocarcinome est estimée à environ 0,5 % par an chez ces patients. A titre d'exemple, le risque de développement d'un cancer chez un patient présentant des symptômes de RGO par rapport à la population générale (*odds ratio* 95 % CI) est de 7,7 (5,3-11,4) pour l'adénocarcinome œsophagien, 2,0 (1,4-2,9) pour l'adénocarcinome du cardia et 1,1 (0,7-1,9) pour l'épithélioma épidermoïde¹³.

Le but actuel de la surveillance endoscopique est surtout de détecter la dysplasie ou le cancer le plus précocement possible, afin d'offrir au patient non seulement une curabilité presque totale, mais aussi la possibilité d'un traitement endoscopique nettement plus sûr et moins invasif que l'œso-gastrectomie chirurgicale. Ce point sera abordé plus loin. Le rapport du jury de l'INAMI basé sur la réunion de consensus du 15/3/2003 propose une endoscopie régulière tous les 2 à 3 ans si pas de dysplasie, tous les 6 à 12 mois si dysplasie de bas grade, et tous les 3 mois si dysplasie de grade élevé.

La question du traitement continu par IPP dans l'œsophage de Barrett fait toujours l'objet de débats non consensuels. Il n'y a en effet jusqu'à présent aucune étude randomisée qui montre une incidence de ce traitement sur le développement d'un cancer, ce qui fait dire à certains qu'il n'y a pas de raison d'adopter une attitude spécifique en cas de Barrett, et qu'il faut se baser sur la réponse clinique symptomatique pour justifier ce traitement. Une des raisons de ce manque d'évidence pourrait être la nécessité d'obtenir des études portant sur un nombre considérable de patients suivis pendant de nombreuses années pour montrer une différence significative, vu l'incidence annuelle faible du cancer. Certains éléments indirects plaident pour un effet bénéfique, par exemple au niveau de biomarqueurs de prolifération cellulaire (PCNA) associés au risque de cancer, ou encore de marqueurs de différenciation¹⁴. Sans plus attendre, l'*American College of Gastroenterology* propose comme *guideline* : " Tout patient avec œsophage de Barrett, même asymptomatique, doit être traité pour RGO. Les patients avec œsophage de Barrett ont une exposition à l'acide plus importante que les autres patients avec RGO, et le contrôle des symptômes peut requérir des doses d'IPP plus élevées qu'habituellement "15. Pendant ce temps, la clause " œsophage de Barrett " a disparu des modalités de remboursement des IPP depuis le 1/7/2006 en Belgique.

6. Reflux et endoscopie négative

Même si l'endoscopie reste la méthode la plus fiable pour démontrer une œsophagite active et surtout les complications du reflux, dans bon nombre de cas, cette endoscopie est négative, alors que le reflux est bien réel. Certaines études montrent que le pourcentage de ces endoscopies négatives atteint jusqu'à 60 % des patients.

Dans ces conditions, la pH-métrie est l'examen de choix pour objectiver un reflux acide. Classiquement, cet examen se réalise par la mise en place d'une

électrode introduite par voie nasale, reliée à un boîtier porté en ceinture comme un holter cardiaque, et laissée en place pendant 24 heures. L'analyse quantitative consiste essentiellement à mesurer le temps d'exposition à un pH < 4. Le boîtier est muni d'un bouton sur lequel le patient appuie lorsqu'il ressent les manifestations cliniques du reflux, ce qui permet d'établir une analyse qualitative par un indice de corrélation symptomatique (reflux symptomatique / symptômes > 50 %), et un indice de sensibilité (reflux symptomatique / reflux > 5 %). Plus récemment est apparu le système Bravo™, qui consiste en l'implantation d'une mini-électrode dans le bas œsophage par voie endoscopique, qui transmet ses mesures " sans fil " par un mini-émetteur. Les indications principales de la pH-métrie sont les patients présentant des symptômes typiques et une endoscopie négative, ceux qui présentent des symptômes atypiques, et qui répondent mal aux IPP (après une endoscopie).

A côté des patients dont l'endoscopie est négative, mais la pH-métrie est positive, donc qui présentent un RGO acide objectif, un petit nombre de patients ont une pH-métrie normale, mais un indice symptomatique positif. On parle là d'œsophage acido-sensible, c'est-à-dire de patients dont l'œsophage est plus sensible à l'exposition à l'acide que les sujets normaux. La cause est mal connue, et pourrait être une barrière épithéliale altérée, avec augmentation de la perméabilité aux ions H⁺. Ce trouble atteindrait de 6 à 12 % des patients¹⁶. 81 % ont une endoscopie négative, et il n'y a pas de différence clinique avec ceux qui ont une endoscopie positive. Il n'y a pas d'évidence de progression vers le Barrett. Et ils répondent moins bien aux anti-sécrétoires.

Une partie des patients présentent des symptômes réfractaires aux IPP. Ils représentent environ 12 à 20 % des patients après une dose standard d'IPP de 8 semaines. *Grosso modo*, on pourrait les diviser en trois groupes : ceux qui n'ont pas de RGO, ceux qui ont du RGO, mais dont le RGO n'est pas la cause des symptômes persistants, et ceux qui ont du RGO, mais qui ne reçoivent pas une dose adéquate d'acido-suppression. Il existe des instruments de mesure du reflux non acide, notamment du reflux bilieux (Bilitec™). Le monitoring d'impédance permet de mesurer le reflux liquide dans l'œsophage, qu'il soit ou non acide. La place du Bilitec™ est actuellement très limitée et on pourrait omettre d'en parler. En revanche, la pH-impédance-métrie œsophagienne combine l'avantage d'étudier le reflux de manière physiologique en combinant l'étude chimique (le pH) et physique (liquide, gaz) du reflux. Cet examen se profile comme le nouveau " *gold standard* " pour l'étude du RGO et des études toutes récentes montrent son intérêt chez des patients présentant des plaintes de RGO réfractaires aux IPP et chez des patients présentant des symptômes atypiques comme la toux chronique.

Citons l'algorithme proposé par Jan Tack en cas de reflux réfractaire : tout d'abord, changer d'IPP ;

ensuite doubler la dose d'IPP ; en cas de symptômes nocturnes, l'addition d'un anti-H₂ le soir donne parfois de bons résultats ; en cas de réponse négative, soit tester le reflux par pH-métrie après arrêt de l'IPP pendant 5 à 7 jours, soit tester le reflux non acide sous IPP ; si ces tests sont positifs, envisager la chirurgie ou un autre traitement anti-reflux ; s'ils sont négatifs, envisager d'autres étiologies.

7. Manifestations extra-œsophagiennes

A côté du pyrosis et des régurgitations, une longue liste de symptômes non spécifiques peuvent, dans un certain nombre de cas, être attribués au RGO, entièrement ou partiellement. Cela va de symptômes digestifs, tels la dysphagie, la dyspepsie, la nausée, à des symptômes de la sphère ORL, érosions dentaires, laryngite chronique, halitose, globus, enrouement, raucité de la voix, otite chronique, sialorrhée, en passant par des symptômes thoraciques, tels la douleur thoracique non cardiaque, l'asthme non allergique la toux chronique ou le hoquet, des symptômes généraux comme la fatigue chronique, etc. Contrairement aux symptômes typiques, ces symptômes atypiques n'ont aucune valeur diagnostique et nécessitent des examens complémentaires. La corrélation avec la sévérité du pyrosis est très mauvaise, que l'endoscopie soit positive ou négative¹⁷.

Plus de 30 % des patients qui présentent des douleurs thoraciques de type cardiaque ont une coronographie négative. Parmi eux, 40 à 50 % ont un RGO documenté par pH-métrie. Le test aux IPP a une valeur indicative. La sensibilité diagnostique de l'endoscopie est malheureusement inférieure à 50 %, alors que celle de la pH-métrie est de 80-85 %.

Les manifestations laryngées, pharyngées ou sinusales du reflux sont à ce point fréquentes, que certains ORL n'hésitent pas à prescrire un IPP sans symptôme typique, ... et sans bilan digestif, ce qui pose parfois des problèmes d'interprétation d'une endoscopie sous traitement.

La toux chronique ou l'asthme peuvent être causés par le reflux gastro-œsophagien. Le mécanisme n'est pas connu avec certitude, mais l'entrée du reflux dans les poumons ou la stimulation du nerf vague sont envisagées. Il faut savoir que le RGO est la troisième cause de toux chronique après l'asthme et le jetage postnasal. Elle n'a pas de caractéristique spécifique, les symptômes spécifiques sont la plupart du temps absents, et l'endoscopie est souvent normale. De surcroît, des doses élevées d'IPP sont souvent nécessaires.

Dans l'asthme de l'adulte, la prévalence des symptômes de RGO est de 70 %, celle du reflux d'acide à peine moins élevée, de l'œsophagite à l'endoscopie de 40 % et du Barrett de 10 % environ, ce qui représente un nombre considérable de patients, compte tenu de la fréquence de l'asthme¹⁸. Un traitement par IPP peut entraîner une amélioration de plus de 20 %

en termes de symptômes et/ou d'épreuves fonctionnelles chez près de $\frac{3}{4}$ des patients asthmatiques¹⁹. Des indices de présomption sont bien sûr le pyrosis et les régurgitations acides, mais aussi une aggravation des manifestations asthmatiques par le sommeil, le repas, le décubitus ou l'alcool, et l'apparition de l'asthme à l'âge adulte. Encore une fois, 30 à 50 % de ces patients n'ont pas de symptômes typiques de RGO, et la plupart ont une endoscopie négative, d'où la difficulté de prise en charge de ce problème.

8. Traitements chirurgicaux

Les traitements chirurgicaux sont à présent bien périmétrés, et consistent en une fundoplicature, soit de Nissen si le manchon gastrique est complet, soit de Toupet s'il est partiel. Pour plus de détails, il faut se référer à la littérature chirurgicale. Actuellement l'approche laparoscopique est privilégiée.

Dans des mains expérimentées, il s'agit d'une chirurgie efficace et sûre. Le reflux est contrôlé dans plus de 90 % des cas, pour une mortalité de 0,1 % et une morbidité acceptable de 6 % toutes complications confondues²⁰. Ces risques sont d'autant plus faibles que le chirurgien dispose d'une pratique importante. Un des avantages principaux de la chirurgie pourrait être l'impact budgétaire, compte tenu du coût des IPP et de la prévalence du RGO. Contrairement aux médicaments, qui sont nécessaires toute la vie, la chirurgie est un traitement ponctuel, dont le coût est unique. Toutefois, le risque de récurrence à moyen terme est important, puis que 50 % des patients reprennent des IPP après dix ans²¹, ce qui tempère considérablement cet intérêt. A titre indicatif, l'approche chirurgicale représente 5 % des patients aux Etats-Unis, pour 95 % aux IPP. La plupart des patients adressés au chirurgien le sont parce que même s'ils répondent bien aux IPP, ils ne supportent pas une dépendance à un médicament à vie, ou ils ne parviennent pas à être compliants, ou encore leurs symptômes récidivent rapidement à l'arrêt. La chirurgie anti-reflux peut s'adresser à des patients présentant des plaintes typiques de RGO répondant aux IPP (on sait que les plaintes atypiques répondent moins bien à la chirurgie), ou répondant de manière incomplète aux IPP, comme par exemple les régurgitations, mais avec un reflux bien documenté.

Certains considèrent aussi le risque de cancer, ce qui n'est pas justifié. En effet, la chirurgie ne réduit pas le risque de cancer, l'incidence de l'adénocarcinome œsophagien étant identique chez les patients ayant bénéficié d'une fundoplicature de Nissen (72/100.000) et ceux traités non chirurgicalement (40/100.000)²².

Il faut savoir cependant que le risque d'apparition de nouveaux symptômes après la chirurgie est loin d'être négligeable, notamment les flatulences, qui surviennent jusque chez 25 % des patients²³ ou encore une tendance à la diarrhée, plus

rarement des douleurs abdominales.

La chirurgie se montre particulièrement efficace chez les patients dont la symptomatologie est dominée par les régurgitations positionnelles. Sinon, les résultats à long terme sont *grosso modo* comparables à ceux des IPP. En fait, les patients qui répondent le mieux au traitement chirurgical sont souvent ceux qui répondent également le mieux aux IPP.

9. Traitements endoscopiques

Actuellement, de nouveaux développements de techniques thérapeutiques ont permis d'accroître le rôle de l'endoscopie dans le RGO. Il s'agit essentiellement de techniques de résection des tumeurs superficielles ou de la dysplasie, et de traitement du reflux lui-même.

Les techniques de résection muqueuse endoscopique, ou mucosectomie, consistent à séparer la muqueuse de la sous-muqueuse par injection de sérum entre les deux, puis de réséquer sélectivement la muqueuse où s'est développée la tumeur, avec une anse à polypectomie simple, ou une cape spécialement adaptée à cet effet. Pour ce qui concerne le RGO, ces techniques s'adressent essentiellement à l'œsophage de Barrett dans lequel s'est développé de la dysplasie de haut grade ou un cancer intra-muqueux. L'avantage de cette endothérapie locale par rapport à la chirurgie conventionnelle est sa morbidité très nettement plus faible avec une mortalité quasi nulle et le respect de l'intégrité des organes. Le risque d'apparition de métastases est nul dans la dysplasie de haut grade, et très faible dans le cancer précoce.

De nouvelles techniques de dissection sous-muqueuse ont fait leur apparition plus récemment. Elles font appel à de nouveaux instruments de dissection endoscopique, et permettent notamment des résections beaucoup plus larges, capables de réséquer la totalité d'un œsophage de Barrett en une à quelques séances.

Mentionnons encore la radiofréquence, la thérapie photodynamique, et la coagulation au jet d'argon, qui peuvent compléter le traitement.

Outre la radiofréquence (Stretta™), qui consiste à provoquer une rétraction fibreuse et une modification de la transmission du péristaltisme au niveau du cardia, les méthodes de traitement endoscopique du RGO peuvent être séparées en deux groupes : celles qui visent à réduire la lumière œsophagienne par injection ou gonflement de la paroi, et celles qui reconstruisent une valve par des systèmes de suture endoscopique.

L'Enteryx™, qui est un polymère injecté dans la sous-muqueuse par endoscopie, a été abandonné malgré des résultats encourageants, suite à deux complications mortelles²⁴. Le Gatekeeper™ est un système de placement de petits corps métalliques dans la sous-muqueuse cardiaque, lui aussi actuellement abandonné.

Plusieurs systèmes de suture endoscopique ont été expérimentés, depuis l'Endocinch™. Actuellement, ce sont les méthodes qui imitent la chirurgie en restaurant la barrière anti-reflux, en réduisant la hernie hiatale, en resserrant l'angle de His ou en recréant une valve gastro-œsophagienne qui semblent promises à plus d'avenir. Ces méthodes permettent une suture transpariétale. Le Plicator™ est un instrument qui resserre le cardia par la mise en place d'un point de suture unique sur l'angle de His²⁵. Le système Esophyx™ a été récemment mis au point par une firme de Seattle : *EndoGastric Solutions*. Il s'agit d'un dispositif tubulaire creux dans lequel coulisse l'endoscope, et qui permet, par un système original de traction sur l'angle et de pose d'agrafes successives, de reconstituer une valve cardiaque en forme d'oméga de 270° de circonférence et de 3 à 5 cm d'épaisseur, par suture séro-séreuse de la paroi gastrique sur elle-même à la jonction œso-gastrique. Il s'agit en quelque sorte d'une fundoplicature endoluminale sans incision, sous contrôle endoscopique constant. Une étude de phase 2 vient d'être réalisée dans 7 centres, dont 5 en Belgique. Elle porte sur 86 patients. Les résultats à un an sont très encourageant, puisque plus de 80 % des patients ne consomment plus aucun IPP et ont une amélioration de plus de 50 % de leur qualité de vie, évaluée selon un index standardisé. La pH-métrie est totalement normalisée dans la moitié des cas²⁶.

Nous ne disposons évidemment pas à ce jour de résultats à plus long terme, mais ces premières données sont particulièrement prometteuses, et laissent entrevoir que ces traitements endoscopiques pourraient se positionner dans un futur proche par rapport à la chirurgie classique. Il faut pour cela qu'ils soient aussi efficaces que la chirurgie, plus sûrs, invasifs *a minima*, faciles à pratiquer, et aussi comparables en termes de coût. Les prochaines années devraient confirmer ce progrès.

En conclusion, le domaine du RGO est un domaine souvent plus complexe qu'on ne l'imagine si on se base sur un symptôme, le pyrosis, et son traitement. À côté de la présentation classique, il y a beaucoup de pièges diagnostiques, et l'importance d'un bilan adéquat doit être soulignée. Si dans la majorité des cas, le RGO pourrait être considéré comme un syndrome, c'est-à-dire un ensemble de symptômes, plutôt qu'une maladie, il faut rester vigilant parce que la prévalence de l'œsophage de Barrett est plus importante qu'on le croit généralement, avec son risque de dégénérescence cancéreuse. Enfin, les IPP sont actuellement l'option thérapeutique la plus appropriée, mais il faut tenir compte du coût important que représente ce poste budgétaire, notamment vu la prévalence du RGO dans nos pays. Des alternatives thérapeutiques endoscopiques sont actuellement en développement, et leurs résultats très prometteurs à court terme pourraient faire d'eux une des approches de référence de demain.

BIBLIOGRAPHIE

- Dent J : An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report. *Gut* 1999 ; 44 : S1-16
- Lundell L, Dalenbäck J, Janatuinen E *et al.* : Comprehensive 1-year cost-analysis of open antireflux surgery in Nordic countries. Nordic GORD Study Group. *Gastro-oesophageal reflux disease*. *Br J Surg* 1998 ; 85 : 1002-5
- Dean BB, Crawley JA, Schmitt CM, Wong J, Ofmann JJ : The burden of illness of gastro-oesophageal reflux disease : impact on work productivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ; 17 : 1309-17
- Dimenas E, Glise H, Hallerback B, Hemqvist H, Svetlund J, Wiklund I : Quality of life in patients with upper gastrointestinal symptoms. An improved evaluation of treatment regimens ? *Scand J Gastroenterol* 1993 ; 28 : 681-7
- Belaiche J, Burette A, De Vos M, Louis E, Huybrechts M, Deltenre M : Observational survey of NSAID-related upper gastrointestinal adverse events in Belgium. *Acta Gastroenterol Belg* 2002 ; 65 : 65-73
- Eisendrath P, Tack J, Devière J : Diagnosis of gastroesophageal reflux disease in general practice : a Belgian national survey. *Endoscopy* 2002 ; 34 : 998-1003
- French-Belgian consensus conference on reflux gastroesophagitis in the adult : diagnosis and treatment. Paris, France, 21-22 January 1999
- Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi-Hihnala H *et al.* : Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease : a controlled trial of «on-demand» therapy for 6 months. *Aliment Pharmacol Ther* 2001 ; 15 : 347-54
- Sampliner RE : Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 1888-95
- Coenraad M, Masclee AA, Straathof JW, Ganesh S, Griffioen G, Lamers CB : Is Barrett's esophagus characterized by more pronounced acid reflux than severe esophagitis ? *Am J Gastroenterol* 1998 ; 93 : 1068-72
- Lieberman DA, Oehike M, Helfland M : Risk factors for Barrett's esophagus in community-based practice. GORGE consortium. Gastroenterology Outcomes Research Group in Endoscopy. *Am J Gastroenterol* 1997 ; 92 : 1293-7
- Lieberman DA : Disease-specific outcomes assessment for gastroesophageal reflux disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1999 ; 9 : 657-63
- Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O : Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 825-31
- Ouatu-Lascar R, Fitzgerald RC, Triadafilopoulos G : Differentiation and proliferation in Barrett's esophagus and the effects of acid suppression. *Gastroenterology* 1999 ; 117 : 327-35
- Sampliner RE : Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 1888-95
- Trimble KC, Pride A, Heading RC : Lowered oesophageal sensory thresholds in patients with symptomatic but not excess gastro-oesophageal reflux : evidence for a spectrum of visceral sensitivity in GORD. *Gut* 1995 ; 37 : 7-12
- Venables TL, Newland RD, Patel AC, Hole J, Wilcock C, Turbitt ML : Omeprazole 10 milligrams once daily, omeprazole 20 milligrams once daily, or ranitidine 150 milligrams twice daily,

- evaluated as initial therapy for the relief of symptoms of gastroesophageal reflux disease in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1997 ; 32 : 965-73
18. Harding SM, Sontag SJ : Asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2000 ; 95 : S23-32
19. Harding SM, Richter JE : The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest* 1997 ; 111 : 1389-402
20. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE *et al.* : Continued (5-year) follow up of a randomized clinical study comparing antireflux surgery and omeprazole in gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg* 2001 ; 192 : 172-9
21. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D *et al.* : Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease : follow up of a randomised controlled trial. *JAMA* 2001 ; 285 : 2331-8
22. Tran T, Spechler SJ, Richardson P, El-Serag HB : Fundoplication and the risk of esophageal cancer in gastroesophageal reflux disease : a Veterans Affairs cohort study. *Am J Gastroenterol* 2005 ; 100 : 1002-8
23. Klaus A, Hinder RA, De Vault KR, Achem SR : Bowel dysfunction after laparoscopic antireflux surgery : incidence, severity, and clinical course. *Am J Med* 2003 ; 114 : 6-9
24. Louis H, Devière J : Endoscopic therapy for gastroesophageal reflux disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005 ; 51 : 303-12
25. Rothstein R, Filipi C, Caca K *et al.* : Endoscopic full-thickness plication for the treatment of gastroesophageal reflux disease : A randomized, sham-controlled trial. *Gastroenterology* 2006 ; 131 : 952-4
26. Cadière GB, Buset M, Muls V *et al.* : Antireflux transoral incisionless fundoplication using Esophyx™ : 12-month results of a prospective multicenter study. *World J Surg* 2008 (sous presse)

Correspondance et tirés à part :

M. Buset
C.H.U. Saint-Pierre
Service d'Hépatogastro-entérologie
Rue Haute 322
1000 Bruxelles
E-mail : michel_buset@stpierre-bru.be

Travail reçu le 20 août 2007 ; accepté dans sa version définitive le 10 avril 2008.