


Forme atypique du RGO : mythe ou réalité ?

 **Sabine ROMAN**

 Hospices Civils de Lyon et Université Claude Bernard Lyon 1 - Explorations Fonctionnelles Digestives - Hôpital Edouard Herriot – Pavillon 1 - 5 place d'Arsonval 69437 Lyon cedex 03

 sabine.roman@chu-lyon.fr

Introduction

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est une pathologie fréquente touchant 20 à 30 % de la population générale soit plus de 7 millions d'adultes en France. Il se manifeste dans sa forme typique par un pyrosis et des régurgitations. Des symptômes extra-œsophagiens appelés symptômes atypiques sont également possibles. Il s'agit de douleurs thoraciques pseudo-angineuses, de manifestations ORL (douleurs pharyngées par exemple), pulmonaires (toux chronique, exacerbation d'asthme...), ou dentaires. Toutefois il est souvent difficile de relier les manifestations atypiques et le RGO. En effet, ces manifestations peuvent avoir de multiples causes et le RGO en est une parmi d'autres. Leur manque de spécificité et la grande hétérogénéité des patients peuvent expliquer certains résultats contradictoires sur le rôle du RGO dans la genèse des manifestations extra-œsophagiennes. Le développement de nouveaux tests diagnostiques est aussi à l'origine de certaines données contradictoires et changeantes au fil du temps. Ainsi l'enthousiasme suscité par le développement d'un nouveau test permettant de relier RGO et manifestations atypiques fait souvent place quelques années plus tard à une déception lorsqu'un autre test vient infirmer le rôle du RGO dans la genèse des symptômes. Ceci a conduit certains auteurs à comparer les manifestations atypiques du RGO au mythe de Sisyphe qui fut condamné à rouler éternellement jusqu'en haut d'une colline un rocher qui en redescendait chaque fois avant de parvenir au sommet (1). Il en est ainsi pour les manifestations atypiques et le RGO : lorsque l'on pense avoir prouvé le rôle du RGO dans les

manifestations atypiques, une nouvelle étude vient contrarier les résultats de la précédente.

Ces données contradictoires et changeantes rendent la prise en charge des manifestations atypiques de RGO compliquée. Le recours à de multiples spécialistes est souvent la règle. Les patients avec symptômes atypiques sont envoyés vers le gastroentérologue par l'ORL ou le pneumologue qui affirment que les symptômes sont secondaires au RGO ; et le gastroentérologue renvoie les patients à l'ORL ou au pneumologue en disant que les symptômes ne sont pas liés au reflux !

Trois questions principales doivent être posées en présence de manifestations atypiques de reflux : 1) quelles sont les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces manifestations ? 2) comment prouver l'existence d'un reflux ? 3) le reflux est-il à l'origine des symptômes ? La prise en charge thérapeutique découlera de l'existence prouvée ou non d'un RGO à l'origine des symptômes.

Dans ce chapitre, nous décrirons les manifestations atypiques du RGO et leurs mécanismes physiopathologiques, puis nous nous intéresserons aux modalités diagnostiques du RGO chez des patients avec manifestations atypiques, et enfin les modalités thérapeutiques seront discutées.

Manifestations cliniques et physiopathologie

Différentes manifestations cliniques ont été rapportées comme signes extra-œsophagiens du RGO, au premier rang desquelles les douleurs

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître leurs manifestations cliniques
- Connaître leurs modalités diagnostiques
- Savoir orienter la prise en charge en fonction des résultats des explorations

LIENS D'INTÉRÊTS

Consultante pour Reckitt Benckiser ;
Bourse recherche : Medtronic,
Diversatek Healthcare

MOTS-CLÉS

reflux gastro-œsophagien, douleurs thoraciques, toux, symptômes ORL

ABRÉVIATIONS

RGO : reflux gastro-œsophagien
ORL : oto-rhino-laryngologie
IPP : inhibiteurs de la pompe à protons
IS : index symptomatique
PAS : probabilité d'association symptomatique
AMM : autorisation de mise sur le marché

thoraciques, les manifestations pulmonaires et ORL.

Les douleurs thoraciques pseudo-angineuses peuvent être secondaires au RGO. Elles peuvent mimer de véritables douleurs cardiaques et doivent avant tout conduire à un bilan cardiologique. Même si classiquement ce type de douleur doit faire évoquer des troubles moteurs œsophagiens, la pathologie œsophagienne la plus souvent associée aux douleurs thoraciques non cardiaques est le RGO, qu'il y ait ou non une œsophagite. Le mécanisme sous-jacent est le plus souvent un mécanisme direct lié au contact du contenu des reflux avec la muqueuse œsophagienne. L'hypersensibilité viscérale est un co-facteur du RGO dans la genèse des douleurs thoraciques pseudo-angineuses. Des facteurs psychogènes peuvent également renforcer la douleur ; par exemple la privation de sommeil peut augmenter la perception des douleurs thoraciques.

La toux chronique peut être secondaire au RGO. Les mécanismes physiopathologiques incriminés comportent une toxicité directe des épisodes de reflux avec des phénomènes de micro-inhalations qui peuvent également induire des infections pulmonaires à répétition (théorie du reflux). Un autre mécanisme possible est un réflexe vago-vagal (théorie du réflexe). La stimulation des afférences œsophagiennes serait responsable d'un réflexe moteur anormal au niveau des structures extra-œsophagiennes et expliquerait la toux, voire d'autres symptômes extra-œsophagiens. Ceci a été mis en évidence dans des modèles animaux et chez l'homme. Toutefois, les causes de toux chronique sont très nombreuses (lésions bronchiques, pulmonaires ou pleurales, écoulement nasal postérieur, prise médicamenteuse comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion...) et largement non liées aux reflux acides ou peu acides. Enfin, la toux peut elle-même déclencher des épisodes de reflux (2). Ainsi savoir de la toux ou du RGO qui est la cause et qui est la conséquence est souvent difficile tant les deux sont intriqués.

D'autres manifestations pulmonaires ont été associées au RGO comme l'exacerbation d'asthme ou la survenue de fibrose pulmonaire. Le RGO est par ailleurs reconnu comme un facteur de risque de dysfonction du greffon chez les patients transplantés pulmonaires.

Les symptômes ORL potentiellement liés au RGO sont nombreux. Le râclement de gorge (hémage), les douleurs pharyngées, le globus, et l'enrouement sont des signes possiblement secondaires au reflux. Le RGO a également été incriminé comme facteur de risque de survenue de laryngospasme, d'otite ou de cancer ORL sans autre facteur de risque (absence de contexte éthylo-tabagique). La survenue de symptômes et de lésions ORL pourraient être directement secondaires au reflux de liquide gastrique au niveau de la sphère ORL (théorie du reflux). Ce reflux pourrait créer une inflammation chronique qui serait le précurseur des lésions néoplasiques. Des anomalies de la sphère ORL ont été décrites en endoscopie comme évocatrices de reflux : érythème, œdème inter-aryténoïdien, œdème des cordes vocales, présence de granulomes (3). Toutefois ces signes ont également été retrouvés chez des patients asymptomatiques et ils semblent peu spécifiques du RGO (4).

Enfin des érosions sur la face linguale ou palatine des dents ont été décrites chez des patients présentant des symptômes typiques de reflux et/ou une exposition acide œsophagienne excessive (5).

L'ensemble de ces manifestations atypiques peut survenir de manière isolée ou être concomitant à des signes typiques de RGO. Le mécanisme physiopathologique pourrait être différent que ces manifestations extra-œsophagiennes soient associées ou non à des signes typiques de reflux. En effet, comme citées précédemment, 2 théories existent aujourd'hui pour expliquer les manifestations atypiques de reflux : la théorie du reflux où le contenu (acide ou peu acide) des reflux est directement en contact avec la muqueuse ORL ou pulmonaire et induit des symptômes et la théorie du réflexe où la stimulation acide de l'œsophage distal induit un réflexe vago-vagal à l'origine des manifestations extra-œsophagiennes. En cas de manifestation atypique isolée la théorie du réflexe prédominerait et cette hyper réflexivité associée à un défaut de sensibilité œsophagienne expliquerait la présence de manifestations atypiques sans manifestation œsophagienne. Ceci a été suggéré dans une étude récente incluant des patients avec symptômes ORL atypiques isolés et

des patients avec symptômes ORL survenant en association avec des symptômes typiques (pyrosis et/ou régurgitations) (6). Dans cette étude, en cas de RGO prouvé (par une exposition acide œsophagienne pathologique), les patients avec symptômes atypiques isolés avaient une sensibilité œsophagienne à l'acide plus faible que les patients présentant à la fois des symptômes typiques et atypiques. De plus, les patients avec symptômes atypiques isolés avaient moins de reflux pharyngés que les patients avec symptômes typiques et atypiques concomitants. Ainsi les patients avec symptômes atypiques isolés auraient une hypo sensibilité œsophagienne au reflux (démontrée par la diminution de la sensibilité œsophagienne à l'acide) expliquant l'absence de symptômes typiques et une origine réflexe aux symptômes ORL. Les patients avec symptômes typiques et atypiques concomitants présenteraient eux des symptômes ORL en lien avec un nombre élevé de reflux atteignant le pharynx.

Modalités diagnostiques

Les examens complémentaires ont pour but de répondre à 2 questions : 1) le patient présente-t-il un RGO pathologique ? 2) est-ce que le RGO est à l'origine des symptômes ?

Endoscopie œso-gastro-duodénale

L'endoscopie œso-gastro-duodénale est l'examen de première intention en cas de suspicion de RGO. Elle est indiquée en cas de symptômes atypiques, chez des patients de plus de 50 ans, en cas de signe d'alarme (anémie, perte de poids, odynophagie, dysphagie, ou signe d'hémorragie digestive), antécédent de cancer digestif dans la famille et/ou un échec du traitement médical de première intention

Selon le consensus de Lyon, la présence d'une œsophagite de grade C ou D selon la classification de Los Angeles, une muqueuse de Barrett de plus de 1 cm, ou une sténose peptique sont des signes en faveur d'un RGO pathologique (7). La présence d'une hernie hiatale est un facteur de risque de RGO mais pas un signe formel de reflux. L'œsophagite de grade A est retrouvée chez des sujets asymptomatiques et n'est donc suf-

fisante pour porter le diagnostic de RGO. L'existence d'une œsophagite de grade B ne se voit que très rarement chez des sujets asymptomatiques (moins de 1 %), mais la reproductibilité inter-observateur pour le diagnostic d'œsophagite de grade B n'est pas parfaite si bien que les experts ayant participé au consensus de Lyon ont reconnu l'intérêt à confirmer l'existence d'un RGO pathologique par une autre technique en cas d'œsophagite de grade B si un traitement invasif du reflux (chirurgie) est envisagé.

Dans le cas des symptômes atypiques de RGO, la présence de signes endoscopiques en faveur d'un RGO peut confirmer l'existence de ce dernier, mais ne permet pas d'affirmer que les symptômes sont bien consécutifs au reflux. Pour confirmer qu'il existe un lien, il faudra montrer que le traitement du RGO supprime les symptômes atypiques et/ou établir un lien entre symptôme atypique et épisodes de reflux en utilisant une technique de détection de reflux (*cf. infra*).

Même si les recommandations sont de proposer une endoscopie en première intention en cas de symptôme atypique, il arrive que cette endoscopie ne soit pas réalisée devant des signes ORL ou pulmonaires isolés. En effet, dans plus de la moitié des cas, l'endoscopie est normale. Elle l'est plus fréquemment en cas de symptômes atypiques isolés qu'en cas de symptômes typiques et atypiques associés. La faible rentabilité de l'endoscopie en cas de symptôme atypique peut justifier de ne pas la faire si le sujet a moins de 50 ans, qu'il ne présente pas de signe d'alarme, pas d'antécédents familiaux de cancer digestif et qu'il rapporte uniquement des symptômes atypiques.

Examens de détection des reflux : pH-métrie et pH-impédancemétrie

La pH-métrie œsophagienne permet de mesurer le pH intra-œsophagien au moyen d'un cathéter introduit dans l'œsophage par voie naso-pharyngée. L'électrode de mesure de pH est placée 5 cm au-dessus du sphincter inférieur de l'œsophage. Ce cathéter est relié à un boîtier externe d'enregistrement. L'enregistrement est effectué en ambulatoire sur 24 heures. Par définition, un pH œsophagien inférieur à 4 correspond à un épisode de reflux. L'exposition acide œsophagienne correspond au pourcentage de temps

total avec un pH œsophagien < à 4. Elle permet de conclure à un RGO pathologique si elle est supérieure à 6 % du temps total ; une exposition œsophagienne acide inférieure à 4 % est considérée comme normale (absence de RGO). Entre 4 et 6 %, il s'agit d'une zone grise où le RGO est possible mais doit être confirmé par un autre examen. Il existe actuellement une technique de pH-métrie sans fil (Bravo®) : une capsule avec électrode de mesure de pH est fixée dans l'œsophage distal et transmet par télémetrie les données d'enregistrement de pH à un boîtier externe. L'enregistrement est effectué sur 48 à 96 heures. Cette technique de pH-métrie sans fil est disponible mais le remboursement est effectué sur la base d'une pH-métrie filaire. Par ailleurs, la mise en place de la capsule peut générer des douleurs thoraciques, ceci invite à la prudence quant à l'utilisation de cette technique chez des patients pour lesquels la pH-métrie est indiquée en raison de douleurs thoraciques.

La pH-métrie (filaire) peut être couplée à une impédancemétrie œsophagienne. L'impédancemétrie permet de mesurer les mouvements de liquide et de gaz dans l'œsophage et donc de détecter les reflux sur la présence de liquide se propageant de l'œsophage distal vers l'œsophage proximal. Alors que la pH-métrie ne détecte que les reflux acides (pH <4), l'impédancemétrie détecte l'ensemble des reflux qu'ils soient acides ou peu acides (pH >4). Les reflux peu acides peuvent induire des symptômes tout comme les reflux acides. En cas de traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), les reflux peu acides sont prédominants.

Lors des enregistrements de pH-métrie et de pH-impédancemétrie les patients peuvent indiquer les symptômes qu'ils ressentent soit en pressant un bouton sur le boîtier d'enregistrement soit en tenant un agenda symptomatique. Ainsi il sera possible de relier les symptômes rapportés aux épisodes de reflux. Différents paramètres sont disponibles pour relier les symptômes et les reflux. Les plus couramment utilisés sont l'index symptomatique (IS) et la probabilité d'association symptomatique (PAS). L'IS, calculé comme le rapport entre le nombre de reflux symptomatiques sur le nombre total de symptômes, est positif s'il est supérieur à 50 %. Le PAS correspond à un test exact

de Fischer comparant les périodes symptomatiques et les périodes de reflux, il est positif s'il est supérieur à 95 %. D'après le consensus de Lyon, il faut que le patient ait rapporté au moins 3 épisodes symptomatiques pour considérer que l'association reflux-symptôme est analysable. Si l'IS et le PAS sont tous les deux positifs, l'association entre symptôme et reflux est plus probable que si un seul des 2 paramètres est positif. Toutefois le diagnostic d'hypersensibilité au reflux selon les critères de Rome IV peut être porté si un seul des 2 paramètres est positif et si l'exposition acide œsophagienne est normale (8). La normalité des 2 paramètres (IS et PAS) va contre une association significative entre la survenue des épisodes de reflux et les symptômes.

Si l'IS et le PAS sont adaptés pour l'évaluation des symptômes typiques (pyrosis et régurgitations) à début et fin bien marqués, leur utilisation pour les symptômes atypiques dépend de la nature des symptômes. Pour l'exploration des douleurs thoraciques et de la toux, ils permettent d'établir un lien entre les symptômes et les reflux. Toutefois, dans le cas particulier de la toux, il a été montré, grâce à des techniques de détection de la toux (soit par mesure de la pression thoracique et abdominale, soit par détection acoustique), qu'un décalage pouvait exister entre le moment où la toux survient et celui où le patient la rapporte (2, 9). Ainsi un IS et/ou un PAS positifs sont en faveur d'une association entre reflux et toux, mais ne permettent pas de différencier une toux conséquence ou cause du reflux compte tenu de la possible imprécision concernant le moment de survenue du symptôme. Le cas des symptômes ORL ou dentaires est encore plus complexe dans la mesure où l'IS et le PAS ne sont pas valides car la majorité de ces symptômes sont continus sans début et fin très précises. Ainsi les examens de détection de reflux peuvent permettre d'établir un diagnostic de reflux pathologique, mais ne peuvent pas toujours établir un lien entre reflux et symptôme.

En pratique, la pH-métrie et la pH-impédancemétrie pourraient avoir un intérêt surtout pour éliminer un RGO car la présence d'un test positif ne permet pas toujours de conclure à un lien de causalité entre reflux et symptôme atypique. En l'absence d'œsophagite, chez un patient avec

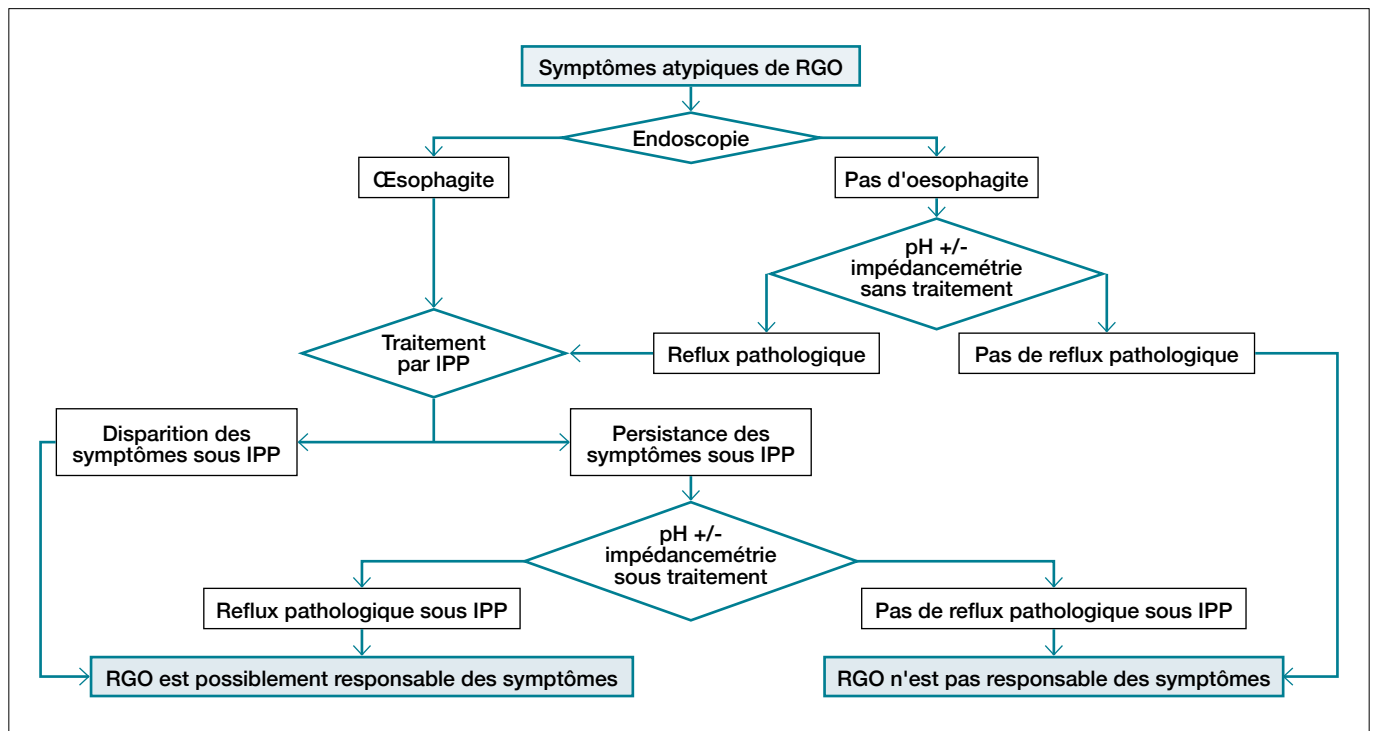


Figure 1 : Démarche diagnostique chez des patients présentant des symptômes atypiques de RGO

symptômes atypiques de RGO, on conseillera la réalisation d'une pH-métrie ou d'une pH-impédancemétrie sans traitement par IPP pour confirmer la présence d'un RGO pathologique. En cas de reflux pathologique, un traitement par IPP sera prescrit et si le patient reste symptomatique, on conseillera la réalisation d'une pH-impédancemétrie cette fois sous traitement IPP. S'il n'y a plus de reflux pathologique sur l'examen réalisé sous IPP alors que le patient est symptomatique, cela signifie que la symptomatologie n'est pas en lien avec un RGO pathologique (Figure 1).

Autres examens

Les examens classiques de détection de reflux (pH-métrie et pH-impédancemétrie) s'intéressent à l'œsophage distal. Toutefois, certains symptômes atypiques sont ressentis au niveau pharyngé ou plus haut. Des examens ont donc été développés pour mesurer les reflux pharyngés (pH-impédancemétrie avec capteurs de mesure dans le pharynx et dans l'œsophage, système Restech™ avec mesure dans le pharynx des reflux acides liquides et aérosolisés). En pH-impédancemétrie, les reflux pharyngés sont rares et une étude a montré que ces reflux n'étaient pas plus fréquents chez des patients présentant des symptômes pharyngo-laryngés chroniques ne répondant pas aux IPP que chez des

sujets contrôles (10). Des résultats similaires ont été obtenus avec le système Restech™ qui mesure le pH oro-pharyngé, cet examen ne permet pas de prédire la réponse aux IPP chez des patients avec symptômes ORL de reflux (11). De façon très intéressante l'observation d'une chute du pH pharyngé n'est que rarement liée à un épisode de reflux provenant de l'œsophage distal (12). Ceci rend donc les techniques de détection des reflux pharyngés peu utiles pour le diagnostic de RGO chez des patients avec symptômes ORL.

La mesure de la concentration de pepsine dans la salive a suscité beaucoup d'espoir comme test de détection rapide du RGO notamment pour les patients avec des symptômes atypiques. En effet, la présence de pepsine dans la salive pourrait être un marqueur de reflux remontant jusque dans la cavité buccale et donc plus à même de donner des symptômes ORL, pulmonaires ou buccaux. Les premières données ont montré que ce test avait une faible sensibilité, mais une bonne spécificité faisant envisager son utilisation en complément de l'utilisation de questionnaires symptomatiques (13). Malheureusement, des études plus récentes n'ont pas permis de confirmer ces résultats prometteurs et il semble difficile actuellement de proposer ce test pour le diagnostic de RGO (14).

Parfois, un test thérapeutique aux IPP a pu être préconisé avant toute exploration, en l'absence de signe de gravité. Même si cette attitude a un caractère très pragmatique, elle ne doit pas être recommandée en raison du caractère non spécifique des symptômes et de l'existence de faux positifs au test thérapeutique par IPP (15). De plus, certains auteurs ont évoqué un effet anti-inflammatoire des IPP avec diminution de sécrétion de cytokines par les cellules œsophagiennes indépendamment de l'exposition acide pour expliquer l'effet des IPP par exemple chez des patients avec écoulement nasal postérieur sans aucun RGO acide authentifié (16).

Prise en charge thérapeutique

Le traitement des symptômes atypiques est difficile. Si les IPP restent le traitement de première intention, leur efficacité est décroissante allant de l'œsophagite (meilleurs taux de réponse) vers les symptômes typiques puis atypiques (taux de réponse plus faibles) (17). De plus, en présence de symptômes atypiques, le RGO est une des causes parmi tant d'autres et le traitement seul du reflux n'est pas toujours suffisant.

Le gain thérapeutique du traitement par IPP par rapport au placebo dépend du type de symptôme (gain plus important pour les douleurs thoraciques que pour la toux chronique ou pour l'enrouement) (18, 19). La présence d'un RGO prouvé est également un facteur de réponse aux IPP. Par exemple, les patients avec des symptômes de laryngite chronique (enrouement, toux, douleur pharyngée, globus, raclement de gorge), des signes endoscopiques ORL pouvant évoquer un RGO et un RGO pathologique prouvé (exposition acide œsophagienne pathologique) répondent mieux aux IPP que les patients sans reflux prouvé (59 % vs. 32 %, $p < 0.05$, avec un traitement par esoméprazole 40 mg 2 fois par jour pendant 12 semaines) (6). Par contre le taux de réponse est similaire que les patients aient des symptômes atypiques isolés ou associés à des symptômes typiques (63 % vs. 57 %, $p = 0.8$) à condition qu'ils aient bien sûr un reflux prouvé.

La prise en charge thérapeutique est donc dépendante des résultats des examens complémentaires. En cas de reflux prouvé (œsophagite ou exposition acide œsophagienne pathologique), un traitement par IPP est généralement instauré. Il y a débat en ce qui concerne la dose à utiliser. Des doubles doses (hors AMM) ont été proposées notamment en cas de douleurs thoraciques. Elles pourraient apporter une meilleure réponse que de simples doses.

La place de la chirurgie anti-reflux dans le traitement des symptômes atypiques n'est pas codifiée. Toutefois, en l'absence d'étude randomisée et compte tenu du caractère physiopathologique multifactorielle des symptômes atypiques, la prudence est de mise d'autant plus qu'il existe une non réponse aux IPP.

En l'absence de reflux prouvé, un traitement visant à diminuer l'hypersensibilité peut être proposée (1). Les antidépresseurs peuvent par exemple être efficaces pour diminuer les douleurs thoraciques non cardiaques en l'absence de RGO prouvé (20).

Les traitements par topiques locaux (alginates par exemple) pourraient avoir un certain effet notamment sur les symptômes ORL (21). Toutefois, l'absence d'étude contrôlée ne permet pas de dire si ces traitements sont plus efficaces que le placebo.

Conclusion

Le RGO est incriminé dans la genèse de nombreux symptômes extra-digestifs. Toutefois, il est difficile de mettre en évidence un lien entre les symptômes atypiques, surtout s'ils sont isolés, et le RGO. Cette difficulté à prouver le lien entre RGO et symptômes atypiques conduit souvent à des traitements abusifs par les IPP. Des explorations complémentaires (pH +/- impédancemétrie) sont nécessaires pour rechercher un RGO pathologique. Des examens négatifs devraient conduire à un arrêt de la prescription des IPP souvent inefficaces en cas de symptômes atypiques. Le rôle de l'hypersensibilité, de l'anxiété et de l'hypervigilance doit être évoqué dans la genèse des symptômes en particulier si les techniques de détection de reflux n'ont pas permis de confirmer de RGO pathologique. La prise en charge thérapeutique reste souvent difficile compte tenu du caractère multifactoriel des symptômes.

Références

1. Yadlapati R, Katzka DA. Laryngopharyngeal Reflux Is an Eternally Rolling Boulder. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1431-1432.
2. Smith JA, Decalmer S, Kelsall A, et al. Acoustic cough-reflux associations in chronic cough: potential triggers and mechanisms. *Gastroenterology* 2010;139:754-62.
3. Vaezi MF, Hicks DM, Abelson TI, et al. Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): a critical assessment of cause and effect association. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:333-44.
4. Vavricka SR, Storck CA, Wildi SM, et al. Limited diagnostic value of laryngopharyngeal lesions in patients with gastroesophageal reflux during routine upper gastrointestinal endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:716-22.
5. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20; quiz 1943.
6. Lien HC, Wang CC, Kao JY, et al. Distinct Physiological Characteristics of Isolated Laryngopharyngeal Reflux Symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1466-1474 e4.
7. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut* 2018;67:1351-1362.
8. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, et al. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1368-79.
9. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, et al. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut* 2005;54:449-54.
10. Dulery C, Lehot A, Roman S, et al. A study with pharyngeal and esophageal 24-hour pH-impedance monitoring in patients with laryngopharyngeal symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29.
11. Yadlapati R, Pandolfino JE, Lidder AK, et al. Oropharyngeal pH Testing Does Not Predict Response to Proton Pump Inhibitor Therapy in Patients with Laryngeal Symptoms. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1517-1524.
12. Desjardin M, Roman S, des Varannes SB, et al. Pharyngeal pH alone is not reliable for the detection of pharyngeal reflux events: A study with oesophageal and pharyngeal pH-impedance monitoring. *United European Gastroenterol J* 2013;1:438-44.
13. Hayat JO, Gabieta-Somnez S, Yazaki E, et al. Pepsin in saliva for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2015;64:373-80.
14. Woodland P, Singendonk MMJ, Ooi J, et al. Measurement of Salivary Pepsin to Detect Gastroesophageal Reflux Disease Is Not Ready for Clinical Application. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:563-565.
15. Bytzer P, Jones R, Vakil N, et al. Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1360-6.
16. Vaezi MF, Hagaman DD, Slaughter JC, et al. Proton pump inhibitor therapy improves symptoms in postnasal drainage. *Gastroenterology* 2010;139:1887-1893 e1; quiz e11.
17. Katzka DA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:767-776.
18. Boeckstaens G, El-Serag HB, Smout AJ, et al. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut* 2014.
19. Hungin APS, Molloy-Bland M, Scarpignato C. Revisiting Montreal: New Insights into Symptoms and Their Causes, and Implications for the Future of GERD. *Am J Gastroenterol* 2019;114:414-421.
20. Prakash C, Clouse RE. Long-term outcome from tricyclic antidepressant treatment of functional chest pain. *Dig Dis Sci* 1999;44:2373-9.
21. Wilkie MD, Fraser HM, Raja H, Gaviscon® Advance alone versus co-prescription of Gaviscon® Advance and proton pump inhibitors in the treatment of laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018;275:2515-2521.

5

Les cinq points forts

- En présence de manifestations atypiques, l'imputabilité d'un RGO est difficile à établir.
- La responsabilité d'un RGO est plus probable lorsque les manifestations atypiques sont associées à des manifestations typiques (pyrosis, régurgitations).
- L'hypersensibilité viscérale joue un rôle dans la survenue des manifestations atypiques de reflux.
- La réalisation d'une pH-métrie et/ou d'une pH-impédancemétrie est essentielle pour confirmer ou infirmer le RGO en cas de manifestations atypiques.
- Le gain d'un traitement par IPP est plus important en cas de douleurs thoraciques qu'en cas de toux ou de manifestations ORL.