

Le reflux non-acide

Le concept du reflux non-acide

La pathogénie du reflux gastro-œsophagien est multifactorielle. À côté des anomalies motrices atteignant le sphincter inférieur de l'œsophage et le corps de l'œsophage, il est maintenant établi que les caractéristiques du « matériel » qui reflue de l'estomac vers l'œsophage sont également à prendre en considération. Ainsi, le rôle de l'acide et de la pepsine, en tant qu'éléments d'agression de la muqueuse œsophagienne responsables de symptômes et/ou de lésions d'œsophagite et de complications, n'est plus à démontrer [1]. Le rôle pathogène de l'acide (et indirectement de la pepsine) a reçu une confirmation éclatante avec la révolution thérapeutique des inhibiteurs de pompe à protons (IPP) dont l'efficacité, tant à court comme à long termes, dépasse largement celle des antagonistes H2 et des prokinétiques [2, 3]. Cependant, malgré cette remarquable efficacité, 15 à 30 % des malades résistent plus ou moins complètement aux IPP, y compris dans les formes sans œsophagite [4]. Ces constatations suggèrent fortement que d'autres composants que l'acide interviennent, notamment la bile et les sécrétions pancréatiques, qui peuvent refluer du duodénum vers l'estomac et aussi secondairement vers l'œsophage [5]. Plusieurs arguments cliniques ou expérimentaux viennent étayer ce concept du reflux non-acide pathogène. Ainsi, des cas d'œsophagite ont été rapportés chez des malades atteints d'anémie de Biermer (et donc achlorhydriques) ou après gastrectomie totale [6, 7].

Expérimentalement, les rôles respectifs de l'acide, de la pepsine, des sels biliaires (conjugués ou non) et de la

trypsine ont été disséqués *in vivo* et *in vitro* ; l'importance du pH dans les interactions acide-bile ou acide-enzymes protéolytiques est maintenant bien connue, au moins dans les conditions expérimentales [5, 8]. Ainsi, à pH acide, les acides biliaires conjugués sont plus agressifs qu'à pH neutre, alors que c'est l'inverse qui est observé pour la trypsine. Toutefois, des travaux menés chez l'homme au début des années 90, même s'ils ont confirmé la présence possible de sels biliaires ou d'enzymes protéolytiques dans l'œsophage, ont fortement remis en cause le caractère pathogène des concentrations détectées et la signification physiopathologique de reflux biliopancréatique [9]. En fait, ce n'est que plus récemment que des méthodes permettant la détection en continu sur 24 heures de pigments biliaires dans l'œsophage, grâce à une fibre optique et à un système de spectrophotométrie (Bilitec®) ont permis d'aborder de façon beaucoup plus pertinente le reflux biliaire duodéno-gastro-œsophagien [10-12]. Cependant, le concept de reflux non-acide ne saurait se limiter à ce reflux de bile (ou de bile et de sécrétions pancréatiques) ; en effet, de nouvelles technologies ont montré par la mesure de l'impédance œsophagienne que le reflux pouvait être également gazeux avec, bien sûr, toutes les combinaisons possibles entre matériel acide, non-acide, et gaz [13-15]. Enfin, le seuil de pH 4, utilisé depuis près de 3 décennies, pour définir le reflux acide en pH-métrie est actuellement remis en question par certains groupes de travail qui distinguent aussi à côté des épisodes de reflux acides classiques (< pH 4), des épisodes de reflux « faiblement acides » [16]. Les définitions proposées par ces groupes d'experts n'étant pas actuellement définitivement admises par la communauté



J.P. GALMICHE,
S. BRULEY
des VARANNES (Nantes)

scientifique (cf. infra), nous préférons donc, dans cette mise au point, éviter toute définition trop précise du reflux non-acide. Nous retiendrons seulement que le concept est scientifiquement fondé. Nous nous limiterons donc à : a) donner une brève description des méthodes employées pour caractériser le reflux non-acide, b) indiquer quelques résultats montrant son importance physiopathologique chez l'homme, c) proposer quelques pistes pour une approche thérapeutique plus spécifique.

Méthodes d'étude du reflux non-acide

Nous n'envisagerons pas ici le rôle de l'endoscopie et du transit baryté, si ce n'est pour rappeler que : a) la constatation d'un lac muqueux « biliaire » dans l'estomac a peu de valeur ; b) la détection d'un reflux baryté dans l'œsophage est peu fiable [17], même si bien sûr un reflux « massif » (notamment après chirurgie œsogastrique) n'est pas dénué d'intérêt, de même que la présence d'une hernie hiatale dont on a redécouvert récemment l'importance [18].

En exploration fonctionnelle digestive, trois méthodes ont donné lieu à des travaux sur le reflux non-acide :

La pH-métrie œsophagienne

Elle a été la première technique utilisée, la notion d'un « pH alcalin » dans l'œsophage étant alors considérée comme synonyme de présence d'un reflux duodéno-gastro-œsophagien [19]. Malheureusement, cette hypo-

thèse s'est révélée totalement fautive, le pH n'étant (en règle générale) que la résultante d'un mélange dans des proportions variables de composants acides et neutres ou alcalins. En fait, il a été démontré à multiples reprises, tant au niveau gastrique [20], qu'œsophagien, qu'un pH acide pouvait très bien être associé à la présence de sels biliaires. Plus récemment, Champion *et al.* [21] en couplant pH-métrie et enregistrement de la bilirubine dans l'œsophage ont montré la mauvaise corrélation entre pH et concentration de bilirubine œsophagienne. Au contraire, reflux acide et reflux biliaire étant souvent associés, il existait une excellente corrélation « exposition acide » (temps à pH < 4) et « exposition biliaire » de l'œsophage, telle que mesurée par le Bilitec®. Le terme de reflux « alcalin » est donc source de confusion et ces auteurs proposaient de l'abandonner purement et simplement ! Le pH basal de l'œsophage étant en général compris entre 5 et 7, la signification d'un pH alcalin (> pH 7) peut certainement, à côté de problèmes purement techniques, refléter différents phénomènes (déglutition de salive, prolifération bactérienne d'origine buccale, aliments légèrement alcalins ?...). En pratique, on ne saurait donc retenir la pH-métrie comme méthode de diagnostic du reflux non-acide.

L'enregistrement de la bilirubine

Il est réalisé au moyen d'un capteur permettant de mesurer l'absorption lumineuse grâce à deux diodes émettant à deux longueurs d'ondes différentes (470 nm pour le pic caractéristique d'absorption de la bilirubine et 565 nm pour la référence). Le système convertit le signal lumineux en signal électrique et le micro-ordinateur intégré calcule la différence d'absorption entre les 2 diodes. Des précautions alimentaires sont nécessaires pour éviter l'impaction de particules au contact de l'extrémité sensible de la sonde et ainsi augmenter de façon artificielle l'absorption lumineuse. Il faut de plus éviter certaines boissons, comme le café du fait d'interférences possibles. Malgré ces limites méthodologiques, la technologie du Bilitec® a permis quelques obser-

vations physiopathologiques intéressantes. Ainsi, la sévérité des lésions d'œsophagite semble corrélée à la durée d'exposition œsophagienne à la bilirubine. De plus, le rôle du reflux duodéno-gastro-œsophagien semble plus important chez les patients atteints d'œsophage de Barrett [21-23]. La responsabilité des épisodes de reflux de bile dans la survenue des symptômes observés au cours du reflux gastro-œsophagien semble cependant bien moindre que pour le reflux acide ou mixte, comme l'ont montré Koek *et al.* [24] récemment, en particulier chez les malades sans œsophagite qui sont de loin les plus nombreux. Une étude provenant du même groupe a également montré l'importance du reflux de bile dans l'apparition d'une œsophagite chez des malades de réanimation soumis à une ventilation assistée [25]. Malgré les renseignements fournis, la technique de Bilitec® demeure surtout une méthode de recherche. Elle exige de nombreuses contraintes méthodologiques qui en limitent la portée, surtout son interprétation ainsi que les seuils de détection nécessaires pour affirmer la présence de bilirubine ne font pas l'unanimité. Enfin, elle est surtout intéressante lorsqu'elle est couplée à l'enregistrement du pH œsophagien. Un enregistrement double de la bilirubine gastrique et œsophagienne peut également faciliter l'interprétation au prix d'une diminution de la tolérance de l'examen par le malade. Ainsi, en dehors de quelques centres spécialistes, la technique de Bilitec® s'est peu développée au cours des 10 dernières années.

L'impédancemétrie œsophagienne

C'est actuellement la technique la plus porteuse d'espoirs. Son principe est simple [26], puisqu'il consiste à enregistrer les variations de résistance au passage d'un courant électrique entre une succession de paires d'électrodes annulaires placées le long d'une sonde analogue à une électrode de pH-métrie. Le système commercialisé actuellement par la firme Sandhill permet un enregistrement couplé du pH-œsophagien et de l'impédance avec des variantes

dépendant du matériel employé et des applications potentielles (notamment en pédiatrie). Les caractéristiques physiques du matériel de reflux (liquide ou gazeux) qui établit ou non un pont électrique entre 2 groupes successifs d'électrodes, déterminent suivant les cas une augmentation (gaz) ou une diminution (liquide) d'impédance œsophagienne. Il est ainsi possible de détecter en principe tous les types de reflux acide et non-acide, liquide et gazeux [13-16]. L'intérêt physiopathologique de la méthode semble très important, et elle a déjà été appliquée à des patients résistants aux IPP [27]. Pour l'instant, elle reste toutefois une technique de recherche, pour laquelle il convient d'établir rapidement des valeurs « normales » de référence et de valider le logiciel d'analyse automatique développé par la firme Sandhill. C'est l'un des objectifs du Consortium CRITERE qui réunit en France et en Belgique plusieurs équipes disposant déjà de l'équipement nécessaire.

Approche thérapeutique

En pratique, le diagnostic de reflux non-acide se discute habituellement chez un malade non répondeur aux IPP, et nous n'aborderons pas ici la situation des patients opérés et porteurs d'un montage entraînant de façon quasi expérimentale, un reflux bilio-pancréatique dans l'œsophage. L'approche diagnostique et thérapeutique du malade résistant aux IPP implique d'abord de vérifier l'efficacité de l'inhibition sécrétoire gastrique, ce qui signifie dans la pratique de réaliser une pH-métrie œsophagienne (couplée si possible à une pH-métrie gastrique), afin d'évaluer l'inhibition obtenue, et le cas échéant de modifier les modalités du traitement antisécrétoire, si celle-ci se révèle insuffisante. Dans l'hypothèse qui nous intéresse ici d'un malade symptomatique et/ou porteur de lésions modérées ou sévères, malgré une inhibition acide suffisante, on peut alors avoir recours, si l'on a accès à la technologie, à un enregistrement par Bilitec® et sans doute à l'avenir à une impédancemétrie. Que le reflux non-acide soit confirmé ou seulement sus-

pecté, les possibilités thérapeutiques sont les mêmes (Tableau 1). Même s'il peut paraître paradoxal d'utiliser un inhibiteur de la sécrétion acide pour traiter un reflux non-acide, il convient de rappeler qu'un traitement par IPP diminue à la fois l'exposition acide de l'œsophage et l'exposition à la bilirubine sans doute du fait d'une réduction du volume du contenu gastrique [21]. Cette constatation mérite d'autant plus d'être soulignée que l'on peut avoir affaire à un reflux mixte, acide et duodéno-gastro-œsophagien, la bile et l'acide ayant, dans ce cas, un effet synergique sur le plan pathogénique. Les prokinétiques traditionnels (métopropramide, dompéridone) et récents (agonistes de la motiline, 5 HT₄ agonistes ou 5HT₃ antagonistes) semblent avoir un intérêt plus théorique que réel [28]. Il en est de même sans doute des inhibiteurs CCK1 ou des chélateurs des acides biliaires. En réalité, actuellement, c'est vers l'inhibition des relaxations transitoires du sphincter inférieur de l'œsophage que se situe le maximum d'intérêt. Cette approche est logique, puisque les relaxations transitoires semblent constituer le mécanisme principal des épisodes de reflux acides et non-acides. Le baclofène, agoniste GABA_B, a fait l'objet d'une étude récente [29] chez de tels patients ayant des symptômes résistants aux IPP, une pH-métrie œsophagienne normale sous IPP et un reflux biliaire pathologique. Seize patients ont ainsi reçu 20 mg de baclofène trois fois par jour, en plus du traitement par oméprazole (20 mg x 2). L'addition de baclofène entraîna non seulement une réduction du reflux de bile, mais aussi du score symptomatique. Quatre patients ont eu des effets secondaires (nausées, somnolence). Ces résultats sont donc encourageants, surtout si l'on parvient à développer des agonistes GABA_B spécifiques bien tolérés à court et à long terme.

Faut-il enfin envisager la chirurgie anti-reflux chez les malades atteints (ou suspects) de reflux non acide ? La réponse est certainement oui, mais chez une très petite proportion de ces sujets, car il est de plus en plus évident que les malades non répondeurs aux IPP sont également les moins bons répondeurs à la chirurgie. Une grande prudence s'impose donc dans tous les cas, une information du patient concernant le caractère incertain des résultats chirurgicaux. Les méthodes de traitement endoscopique peuvent sans doute également représenter une alternative avec les mêmes réserves que la chirurgie en ce qui concerne les bénéfices, mais des risques sans doute plus faibles de complications et de morbidité post-opératoire.

En conclusion, le reflux non-acide existe et tout gastroentérologue clinicien l'a sans doute rencontré ! Les nouvelles techniques d'exploration fonctionnelle, et en particulier l'impédancemétrie, devraient clarifier la situation et permettre de revoir la terminologie, afin d'éviter au maximum d'introduire des termes sujets à confusion ou non pertinents d'un point de vue clinique. D'un point de vue thérapeutique, les espoirs les plus intéressants viennent des agonistes GABA_B et peut-être des traitements endoscopiques du reflux.

TABLEAU I
APPROCHES THÉRAPEUTIQUES POTENTIELLEMENT UTILISABLES
POUR TRAITER UN REFLUX NON-ACIDE

1. Réduction du volume du contenu gastrique par un traitement antisécrétoire (IPP) ou en accélérant la vidange gastrique (prokinétiques)
2. Renforcement de la barrière anti-reflux par des agents prokinétiques ou des inhibiteurs des relaxations transitoires du SIO (baclofène)
3. Chélateurs des acides biliaires ou protecteurs de la muqueuse œsophagienne
4. Traitements endoscopiques (suture, radiofréquence, implants...)
5. Chirurgie anti-reflux (funduplicatures partielles ou totales)

RÉFÉRENCES

1. Cadiot G, Bruhat A, Rigaud D, Coste T, Vuagnat A, Benyedder Y, Vallot T, Le Guludec D, Mignon M. Multivariate analysis of pathophysiological factors in reflux oesophagitis. *Gut* 1997 ; 40 : 167-74.
2. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinon JM. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastro-oesophageal reflux disease : a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997 ; 112 : 1798-810.
3. Van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Sys Rev* 2001 ; 4 : CD002095.
4. Galmiche JP, Bruley des Varannes S. Endoscopy-negative reflux disease. *Current Gastroenterology Reports* 2001 ; 3 : 206-14.
5. Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996 ; 111 : 1192-9.
6. Helsingen N. Esophagitis following total gastrectomy. *Acta Chir Scand* 1959 ; 118 : 190-201.
7. Orlando RC, Bozyski EM. Heartburn in pernicious anemia – a consequence of bile reflux. *N Engl J Med* 1973 ; 289 : 522-3.
8. Lillemoen KD, Johnson LF, Harmon JW. Role of the components of the gastroduodenal contents in experimental acid esophagitis. *Surgery* 1982 ; 92 : 276-84.
9. Gotley DC, Morgan AP, Ball D, Owen RW, Cooper MJ. Composition of gastro-oesophageal refluxate. *Gut* 1991 ; 32 : 1093-9.
10. Vaezi MF, Richter JE. Duodenogastroesophageal reflux and methods to monitor nonacidic reflux. *Am J Med* 2001 ; 111 [Suppl 8A] : 160S-168S.
11. Vaezi MF, Lacamera RG, Richter JE. Validation studies of Bilitec 2000: an ambulatory duodenogastric reflux monitoring system. *Am J Physiol* 1994 ; 267 : G1050-7.
12. Fein M, Fuchs KH, Bohrer T, Freys SM, Thiede A. Fiberoptic technique for 24-hour bile reflux monitoring. Standards and normal values for gastric monitoring. *Dig Dis Sci* 1996 ; 41 : 216-25.
13. Sifrim D, Holloway R, Silny J, Xin Z, Tack J, Lerut A, Janssens J. Acid, non-acid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease du-



ring ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology* 2001 ; 120 : 1588-98.

14. Sifrim D, Silny J, Holloway R, Janssens JJ. Patterns of gas and liquid reflux during transient lower oesophageal sphincter relaxation : a study using intraluminal electrical impedance. *Gut* 1999 ; 44 : 47-54.

15. Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and non-acid gastroesophageal reflux : effect of omeprazole. *Gastroenterology* 2001 ; 120 : 1599-606.

16. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-esophageal reflux monitoring : review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid and gas reflux. *Gut* (in press).

17. Ott DJ. Radiology of esophageal function and gastroesophageal reflux Disease. In : Scarpignato C, Galmiche JP. *Functional Evaluation in Esophageal Disease*. Front Gastrointest Res Basel, Karger, 1994, vol 22 : pp 27-70.

18. Van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJPM. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxation. *Gastroenterology* 2000 ; 119 : 1439-46.

19. Pellegrini CA, DeMeester TR, Wernly JA, Johnson LF, Skinner DB. Alkaline gastroesophageal reflux. *Am J Surg* 1978 ; 135 : 177-84.

20. Hostein J, Bost R. Intragastric pH monitoring is unsuitable for diagnosis of duodenogastric reflux. *Dig Dis Sci* 1991 ; 36 : 1341-3.

21. Champion G, Richter JE, Vaezi MF, Singh S, Alexander R. Duodenogastroesophageal reflux : relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1994 ; 107 : 747-54.

22. Koek GH. Bile reflux in GERD. Pathophysiological mechanism, clinical relevance and therapeutic implications. PhD thesis, Maastricht 2004.

23. Zaninotto G, Portale G, Parenti A, Lanza C, Costantini M, Molena D, Ruol A, Battaglia G, Costantini M, Epifani M, Nicoletti L. Role of acid and bile reflux in development of specialised intestinal metaplasia in distal oesophagus. *Digest Liver Dis* 2002 ; 34 : 251-7.

24. Koek GH, Tack J, Sifrim D, Lerut T, Janssens J. The role of acid- and duodeno-gastro-esophageal reflux in symptomatic gastro-esophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001 ; 96 : 2033-40.

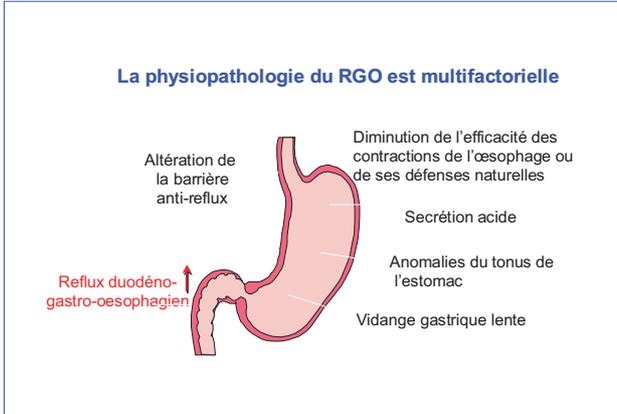
25. Wilmer A, Tack J, Frans E, Dits H, Vanderschueren S, Gevers A, Bobbaers H. Duodenogastroesophageal reflux and esophageal mucosal injury in mechanically ventilated patients. *Gastroenterology* 1999 ; 116 : 1293-9.

26. Zerbib F, Sifrim D. La mesure de l'impédance oesophagienne dans le reflux gastro-œsophagien. *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27 : 451-4.

27. Shay S, Sifrim D, Tutuiian R, Zhang X, Vela M, Castell DO. Multichannel intraluminal impedance in the evaluation of patients with persistent GERD symptoms despite proton pump inhibitors. A multicenter study. *Gastroenterology* 2003 ; 124: T 1633 (abstract).

28. Galmiche JP. New drug developments in gastroesophageal reflux disease. In : *Update Gastroenterology 2002 - Basic Mechanisms of Digestive Disease : the rationale for clinical management and prevention*. MJG Farthing, P Malfertheiner, (eds), John Libbey Eurotext, Paris 2002 pp. 1-11.

29. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, Tack J, The effect of the GABA_B agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-esophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2003 ; 52 : 1398-1402.



Le reflux non-acide : les preuves du concept

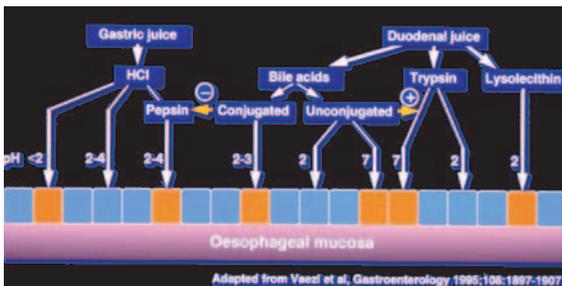
- Efficacité incomplète des IPP ou résistance malgré une inhibition majeure de la sécrétion acide
- Reflux duodéno-gastrique de matériel non acide (bile, sécrétions pancréatiques) et présence de bile et de trypsine dans l'œsophage directement détectable par aspiration
- Survenue d'œsophagites après gastrectomie totale ou chez des patients achlorhydriques
- Modèles animaux suggérant un rôle délétère du composant non acide du reflux

Modèle animal d'œsophagite liée à un reflux mixte (acide+bile)

- ✓ Sténose duodénale entraînant un reflux mixte gastro-œsophagien chez le rat
- ✓ Oesophagite associée à des signes de stress oxydatif (peroxydation lipidique, réduction du glutathion) et activation du facteur de transcription nucléaire NFκB
- ✓ LE DA-9601, un nouvel antioxydant se révèle plus efficace que la ranitidine pour réduire les scores macroscopique et histologique d'œsophagite
- ✓ Le DA-9601 réduit l'activité de NFκB et augmente le taux de la protéine inhibitrice IκB

Oh et al Gut 2001; 49: 364-71

Les composants agressifs du reflux gastro-œsophagien



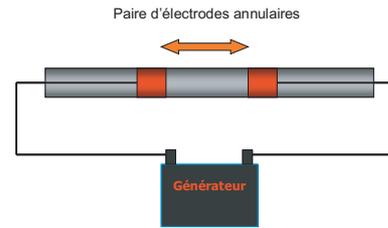
Méthodes de détection du reflux non acide

- Endoscopie : « lac muqueux bilieux »
- Transit baryté
- Aspiration et analyse du contenu endoluminal de l'œsophage distal
- pH-métrie : « reflux alcalin »
- Bilimétrie (Bilitec)
- Impédancemétrie

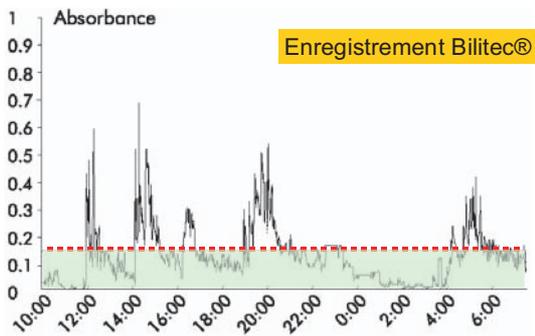
Bilimétrie (Bilitec)

- Détection spectrophotométrique de la concentration de bilirubine
- Précautions alimentaires et alimentation liquide (risque d'impaction de particules à l'extrémité de la sonde)
- Possibilité de coupler mesures de l'exposition à la bilirubine et à l'acide
- Diffusion limitée à quelques centres de référence

Principe de la mesure de l'impédance

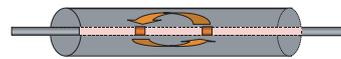


Reflux de bile dans l'oesophage

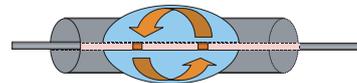


Variations de l'impédance selon la nature du matériel de reflux (bolus)

Bolus faiblement conducteur → Impédance élevée

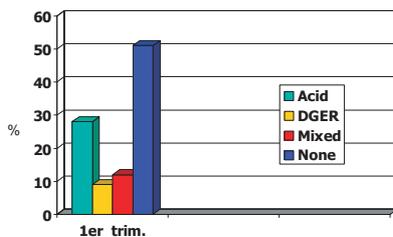


Bolus hautement conducteur → Impédance basse



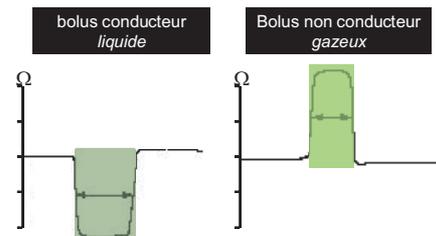
$$\text{Impédance} = \frac{1}{\text{Conductivité}}$$

Association entre symptômes et type de reflux



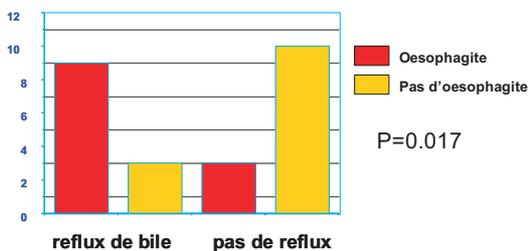
Koek et al Am.J Gastroenterol 2001; 96: 2033-44

L'impédancemétrie permet de préciser la nature du matériel de reflux (liquide ou gazeux)



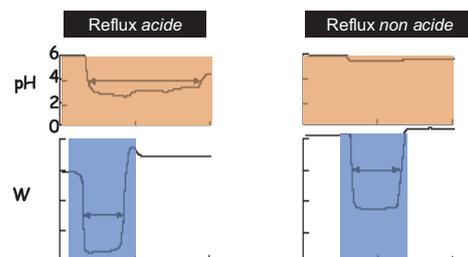
$$\text{Impédance} = \frac{1}{\text{Conductivité}}$$

Le reflux duodéno-gastro-oesophagien est responsable d'oesophagite en réanimation

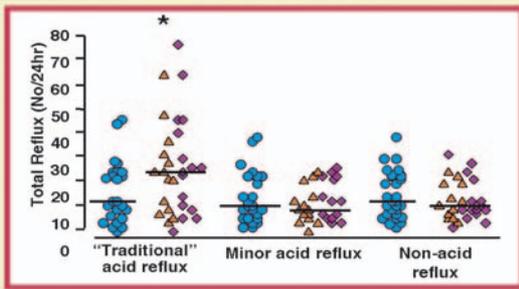


Wilmer et al Gastroenterology (1999)

Le Couplage Impédancemétrie - pHmétrie détecte les Reflux Non Acides

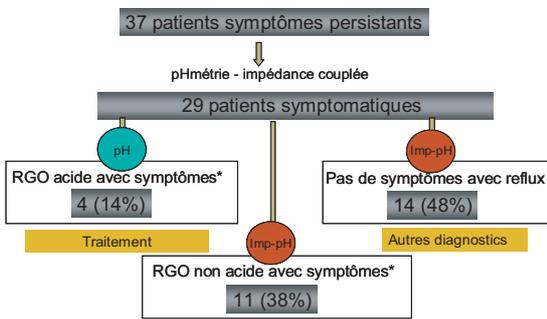


Les différents types d'épisodes de reflux chez des sujets sains et des malades atteints de RGO



Sifrim et al. Gastroenterology 2001;120;1588-98.

Reflux non acide et résistance aux IPP



* ≥ 50 % association

Shay et al. AGA 2003

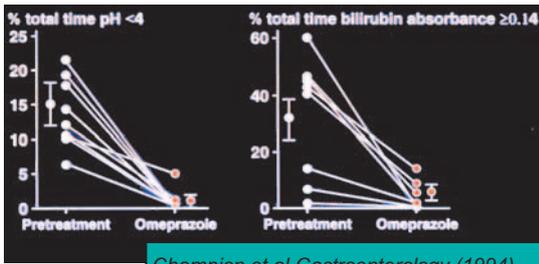
Approche pratique

- En dehors des patients porteurs d'un montage chirurgical « expérimental »
- Le diagnostic de reflux non acide se discute principalement chez un patient résistant (au moins partiellement) au traitement par inhibiteur de pompes à protons
- La bilimétrie et l'impédancemétrie ne sont pas disponibles de première intention

Possibilités thérapeutiques dans le reflux non acide

- Réduire le volume du contenu gastrique
- Renforcer la barrière anti-reflux
- Chélater acides biliaires ?
- Protecteurs muqueux ?
- Traitements endoscopiques ?
- Traitement chirurgical ?

Les IPP réduisent aussi le reflux duodéno- gastro-oesophagien



Champion et al Gastroenterology (1994)

Inhibition des relaxations transitoires du SIO

- Anticholinergiques (atropine)
- Morphine
- Cholecystokinine-1 antagonistes (dévazépide et loxiglumide)
- Serotonine (5HT3) antagonistes (ondansétron and granisetron)
- Nitric oxide synthase inhibiteurs (L-NAME and L-NMMA)
- Somatostatine
- NMDA (riluzole)
- Lidocaïne
- **GABA_B agonistes (baclofène)**

Hirsch et al. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:17-26
Holloway Am J Med 2001; 111:178S-85S

Efficacité du baclofène (Lioréal) dans le reflux non acide

- 16 patients résistants aux IPP avec exposition acide oesophagienne normale et Bilimétrie pathologique sous traitement anti-secrétoire
- Traitement à doses progressives jusqu'à 20mg deux fois par jour
- Réduction de l'exposition biliaire
- Diminution du score symptomatique
- Effets secondaires chez 4 patients (nausées, somnolence)
- Durée du traitement ?

Koek et al Gut 2003

Conclusions et perspectives

- Le reflux non acide existe
- Investigations fonctionnelles mieux adaptées (impédancemétrie)
- Possibilités thérapeutiques nouvelles
- Révision de la terminologie ?
- Nécessité d'études rigoureuses pour valider nouvelles techniques EFD