

EXPLORATION FONCTIONNELLE DU RGO EN 2005

Stanislas BRULEY des VARANNES

TABLE DES MATIERES

Introduction

Les plaintes et les manifestations du patient sont-elles dues à un RGO ?

La PHmétrie œsophagienne

La bilimétrie

Les enregistrements couplés pH-impédancemétrie

L'analyse des symptômes

Les autres explorations diagnostiques du reflux

Pourquoi y-a-il échec du traitement ?

La pHmétrie couplée – œsophagienne et gastrique – sous traitement

La bilimétrie œsophagienne

La manométrie œsophagienne

Les autres explorations

Conclusions et perspectives

RÉFÉRENCES

Introduction

La présentation clinique et l'endoscopie tiennent une place essentielle, et le plus souvent suffisante, dans la conduite diagnostique et thérapeutique du RGO. Il est peu fréquent, surtout au début de l'histoire d'un RGO, d'avoir recours à d'autres explorations, sauf en cas de doute diagnostique. Même dans cette dernière situation, le recours à des méthodes d'explorations n'est généralement pas immédiat.

Les explorations dans le reflux visent avant tout à établir la réalité du RGO pathologique, et à un moindre degré, à caractériser les paramètres pathogéniques oeso-gastriques susceptibles d'intervenir dans la genèse du reflux et de ses complications. Dominées par la pHmétrie et la manométrie oesophagienne, ces explorations ont notamment permis de mieux connaître les caractéristiques physiopathogéniques du RGO, et de préciser les effets pharmacodynamiques des traitements. Ces dernières années de nouvelles méthodes d'exploration ont permis de mieux identifier les composants des reflux et les phénomènes les accompagnant. En particulier, l'impédancemétrie de l'œsophage pourrait dans les prochaines années contribuer à une prise en charge plus spécifique du RGO. En pratique clinique le recours aux explorations vise avant tout à tenter de résoudre des difficultés diagnostiques et/ou thérapeutiques et donc à répondre à 2 types de questions, les plaintes et les manifestations du patient sont elles dues à un RGO ?, et pourquoi y a t'il échec du traitement ?

Les plaintes et les manifestations du patient sont elles dues à un RGO ?

Pour répondre à cette question l'approche directe est d'enregistrer en continu le reflux pour le quantifier et le caractériser, mais plus encore pour tenter de démontrer la relation temporelle causale entre la survenue des symptômes et la perception du symptôme par le patient. Dans cette approche, la pHmétrie oesophagienne, en déterminant l'exposition acide de l'œsophage, a longtemps été considérée comme la méthode de référence pour le diagnostic de RGO. En réalité, dans de nombreuses situations, des reflux non acides peuvent être en cause, et la pHmétrie ne permet pas de les détecter. Ainsi la mise au point de sondes sensibles à la présence de bilirubine est venue enrichir l'arsenal d'explorations. Surtout la récente mise au point de la technique couplée de pH-impédancemétrie oesophagienne pourrait modifier les modalités exploratoires du reflux.

La pHmétrie oesophagienne

Les aspects techniques et les indications de la pHmétrie oesophagienne ont fait l'objet de plusieurs synthèses et de recommandations de groupes d'expert (1, 3). Récemment les électrodes de maniement plus simples, notamment grâce à leur référence incorporée, et à usage unique, en ont encore simplifié l'utilisation. Grâce à ces améliorations techniques, la pHmétrie oesophagienne est devenue une technique de routine largement diffusée. Cependant, en dépit de son apparente simplicité, la pHmétrie oesophagienne reste une méthode de mesure difficile à bien maîtriser, et dont les résultats peuvent être entachés d'erreur, et donc aboutir à des conclusions erronées (résultats personnels non publiés). Le bon

positionnement de l'électrode tout au long de l'enregistrement est primordial, et celui-ci est parfois difficile même dans des mains entraînées. De même la délimitation des valeurs normales rend l'interprétation parfois difficile (1). La variabilité journalière du reflux peut aussi gêner le rendement diagnostique de la pHmétrie, même si on peut considérer que globalement la reproductibilité du diagnostic fait par la pHmétrie se situe autour de 80 % (1). Les conditions particulières créées par la pHmétrie amènent généralement le sujet à modifier ses comportements habituels (alimentation, activités...) malgré les recommandations dispensées lors de la mise en place, ce qui contribue encore à modifier les conditions habituelles de survenue des reflux et en particulier des symptômes qui leurs sont liés (4). Certaines de ces limites pourraient être en partie réduites par l'utilisation des capsules pHmétriques clipsées sur la paroi de l'œsophage et permettant d'une part des enregistrements prolongés, 48 h voire 96 h, et l'absence de sonde nasale (5) (Figure 1). Ce nouveau dispositif semble fiable mais paraît détecter un peu moins facilement les reflux courts et peu profonds (6) (Figure 2). Cependant ces capsules, de par leur position fixe sur la paroi oesophagienne, pourraient permettre d'envisager en routine des enregistrements de l'exposition acide immédiatement au dessus de la jonction oeso-gastrique. En effet il a été suggéré que des reflux peu étendus en hauteur, n'atteignant pas la hauteur des 5 cm où se trouve habituellement l'électrode de mesure, pourraient être associés à des métaplasies du bas œsophage (7, 8).

En pratique clinique, l'apport de la pHmétrie oesophagienne concerne surtout l'exploration des syndromes atypiques lorsqu'il n'y a pas de lésions d'oesophagite. Cependant la sensibilité de la pHmétrie oesophagienne, lorsque l'endoscopie est normale, est assez modeste, probablement comprise entre 40 et 70 % selon la symptomatologie initiale. Dans ces circonstances, il est primordial de s'aider de l'analyse des symptômes (voir plus loin) survenant pendant l'enregistrement. Dans certaines circonstances (symptomatologies respiratoires ou ORL suspectées d'être dues à un reflux), des enregistrements simultanés à plusieurs niveaux dans l'œsophage ont été suggérés. En réalité l'intérêt de cette approche n'a pas été établi, d'autant que les symptômes des malades ayant un reflux proximal par rapport à ceux ayant un reflux uniquement distal (5 cm au dessus du SIO) ne semblent pas différents (9).

Une limitation de la pHmétrie est de ne mesurer que la part acide du reflux. Notamment, en ce qui concerne le reflux de sécrétions bilio-pancréatiques pouvant atteindre l'oesophage, il a été clairement établi que la pHmétrie oesophagienne ne permettait pas de les détecter, et plusieurs études ont bien montré que les périodes au cours desquelles le pH était supérieur à 8 n'étaient pas corrélées à une élévation de la concentration intra-gastrique ou intra-oesophagienne de bilirubine (10, 11). De plus l'enregistrement de la concentration acide du reflux effectué par la pHmétrie ne permet pas d'évaluer le volume des reflux. Cette limitation explique pour une part la sensibilité réduite de la pHmétrie pour la détection des reflux peu acides en période postprandiale immédiate lors du tamponnement gastrique alimentaire. Ainsi, lorsque l'on compare les résultats obtenus par la pHmétrie oesophagienne et la scintigraphie oesophagienne, moins d'un tiers des épisodes de reflux sont détectés simultanément par les deux méthodes (12). Ces discordances sont liées aux paramètres différents mesurés par ces deux techniques, volume des reflux par la scintigraphie et concentration acide des reflux par la pHmétrie.

Enfin il est important de souligner que, compte tenu de la variabilité intra-individuelle du reflux, la pHmétrie ne permet pas en général d'établir un pronostic individuel du reflux, notamment pour prédire son histoire naturelle clinique et endoscopique ou la réponse thérapeutique. Seule la présence de reflux nocturnes, en particulier s'ils sont prolongés, semble associée à une récurrence plus fréquente des lésions d'oesophagite à l'arrêt du traitement (13).



Figure 1. Capsule de pHmétrie Bravo® sans fil sur l'extrémité de la sonde support de mise en place. Après avoir clipsé à la paroi oesophagienne la capsule, la sonde support est retirée. Le pH enregistré par la capsule est transmis par signal radiofréquence à un boîtier porté par le patient.

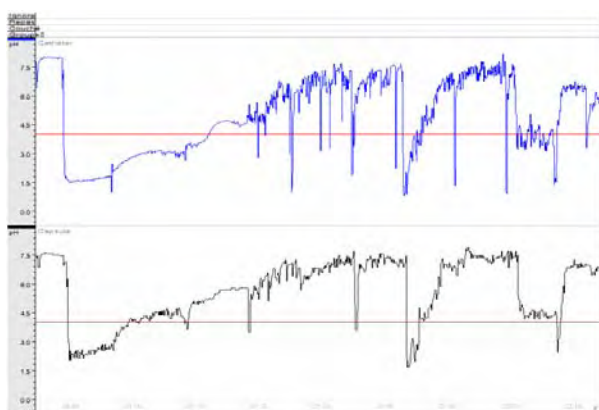


Figure 2. Doubles enregistrements pHmétriques oesophagiens simultanés chez un même patient par d'une part une électrode à l'antimoine disposée sur une sonde naso-oesophagienne habituelle reliée à un pHmètre, et par d'autre part une électrode, située dans un dispositif fixé à la paroi oesophagienne par aspiration, émettant un signal radiofréquence stocké sur un enregistreur extérieur porté par le patient. On peut noter que la plupart des variations pHmétriques sont repérées de façon identique par les 2 systèmes d'enregistrement.

La bilimétrie

Si la possibilité de reflux du contenu duodénal dans l'oesophage est évoquée depuis longtemps, l'absence d'outils fiables de mesure ne permettait pas de réellement connaître son importance et son impact potentiel. Comme on l'a vu plus haut, l'appellation encore fréquemment utilisé de reflux alcalin doit être définitivement écartée, car il n'y a pas de corrélation entre l'élévation du pH et la concentration de bilirubine (14) ; de plus la simple déglutition salivaire peut élever le pH oesophagien.

Le développement de sondes sensibles à la concentration de bilirubine permet désormais d'évaluer le reflux duodéno-gastro-oesophagien (RDGO) de façon fiable. Cette technique, commercialisée sous le nom de Bilitec® (Medtronic, Maastricht, Pays Bas), utilise les propriétés optiques de la bilirubine dont le pic d'absorption est situé à environ 450 nm. La sonde de détection est équipée à son extrémité d'une diode émettant, à intervalle régulier et de façon successive, deux longueurs d'onde à 470 et 565 nm ; la différence des mesures d'absorbance à ces 2 longueurs d'onde est directement proportionnelle à la concentration de bilirubine. Les étapes de validation *in vitro* ont montré la bonne corrélation des mesures avec un spectrophotomètre de laboratoire. Si la présence d'un pH acide (<3,5) semble abaisser la sensibilité de détection du dispositif (15, 16), la correction de la mesure d'absorbance de la bilirubine selon le pH oesophagien ne semble pas nécessaire en pratique (17). En revanche des précautions sont indispensables au plan alimentaire car d'une part de nombreuses substances peuvent interférer dans la même zone d'absorbance (comme les tomates, les œufs, le chocolat, certains jus de fruits), et d'autre part certains aliments solides peuvent s'incarcérer dans l'extrémité ouverte de la sonde et faire perdre tout signal. Il est donc recommandé d'effectuer ces enregistrements avec une alimentation liquide dont l'absorbance est éloignée de celle de la bilirubine.

La détection du RGO de bilirubine reste peu pratiquée dans le cadre de l'activité clinique courante. Deux ordres de difficultés limitent la diffusion de cette exploration dans le bilan des malades ayant un RGO : d'une part une absence de standardisation des paramètres d'analyse des signaux enregistrés, et d'autre part une participation vraisemblablement modeste du RDGO chez la majorité des patients. Pourtant dans certaines populations le RDGO semble jouer un rôle important. Ainsi chez des malades de réanimation ventilés et sous anti-H2, Wilmer et al ont observé que plus de la moitié des patients avaient un RDGO pathologique sans reflux acide, et que pour les trois quarts d'entre eux une oesophagite était associée (18). En réalité le RDGO représente un facteur de risque indépendant pour la survenue des lésions associées aux reflux, et paraît bien associé aux formes les plus sévères de reflux et notamment l'EBO (19). En revanche il paraît établi que la contribution du RDGO à la survenue des symptômes des patients est bien inférieure à celle induite par le reflux acide²⁰. Cependant là encore, dans des situations de résistance au traitement, la recherche d'un reflux de bilirubine sous traitement par IPP peut montrer la présence d'authentiques reflux de bilirubine (21, 22) (Figure 3).

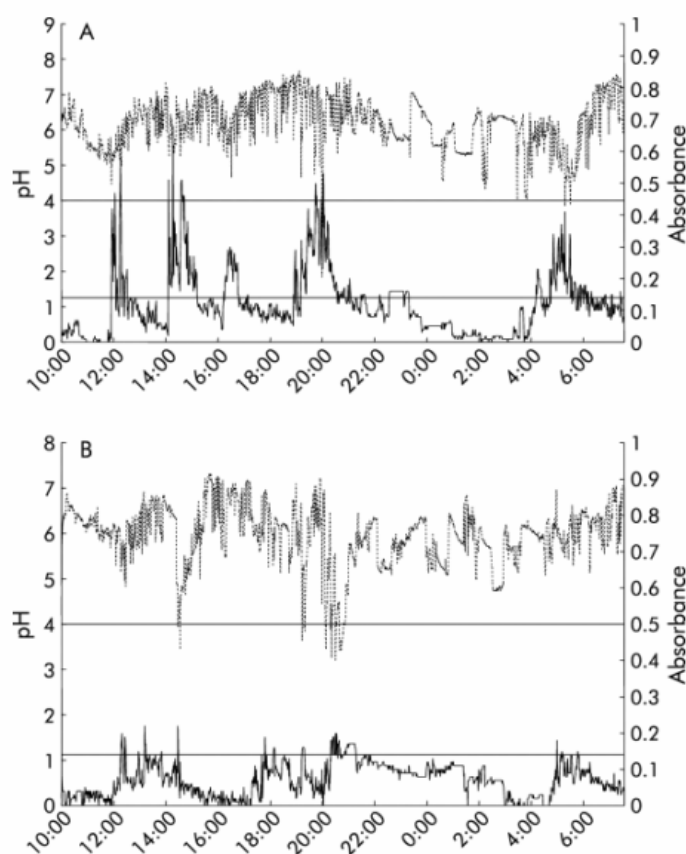


Figure 3. Doubles enregistrements (enregistrement du pH œsophagien échelle de gauche, et enregistrement spectrophotométrique de la bilirubine dans l'œsophage par le Bilitec® échelle de droite) avant et après un traitement par le baclofène chez un patient traité par une double dose d'oméprazole. On remarque sur le tracé du haut chez un patient ayant des symptômes de reflux incomplètement contrôlés par les IPP (tracé du haut). Le traitement par un agoniste des récepteurs GABA_B, le baclofène entraînait chez ce même patient une quasi disparition des épisodes de reflux de bilirubine dans l'œsophage (tracé du haut). (Reproduit de Koek et al²¹ avec l'autorisation de l'éditeur de Gut).

Les enregistrements couplés pH-impédancemétrie

L'impédancemétrie œsophagienne permet de préciser la nature physique des reflux, gazeux, liquides ou mixtes, d'après les variations de conductance du courant électrique entre des électrodes contiguës. Ainsi le reflux de liquide abaisse l'impédance (meilleure conductance électrique) alors que le reflux gazeux élève l'impédance (absence de conductance électrique entre les électrodes). Ainsi couplée à la pHmétrie œsophagienne, cette méthode de mesure permet de détecter des reflux liquides acides et non acides (23) (Figure 4). Cette méthode a déjà permis de réelles avancées dans la physiopathologie du RGO, et en particulier de montrer la réalité des reflux faiblement acides (pH entre 4 et 7) et des reflux non acides (pH >7), en présence ou en l'absence de traitement (24, 26). Initialement utilisée chez l'enfant où une majorité des reflux ne sont pas détectables par la pHmétrie (27), l'impédancemétrie commence à être

utilisée en pratique clinique chez l'adulte. Les critères d'analyse et des valeurs normales viennent d'être publiées (28, 29). Cependant ces enregistrements posent encore des problèmes pratiques, et en particulier celui de leur lecture très consommatrice de temps en l'absence d'un logiciel d'analyse suffisamment fiable. De plus les enregistrements sont de lecture difficile chez les malades ayant des lésions muqueuses oesophagiennes, et en particulier un œsophage de Barrett, en raison de la persistance d'une ligne de base très basse rendant la détection des reflux difficile.

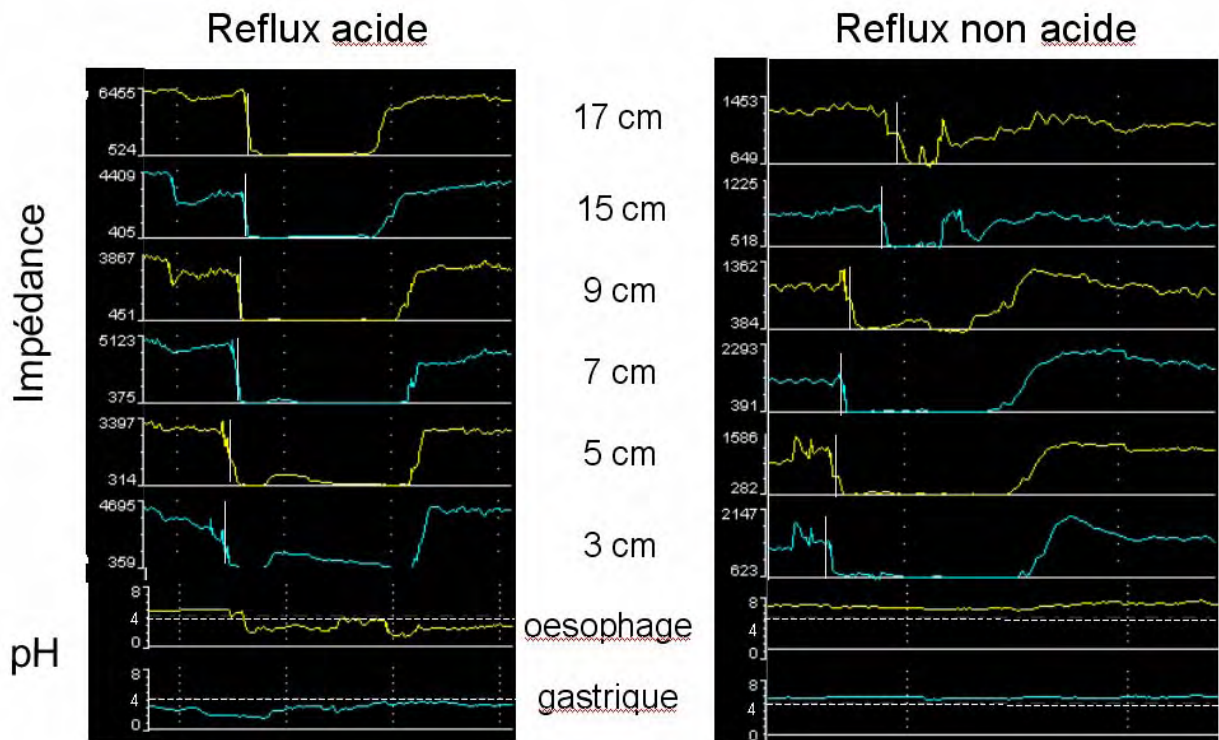


Figure 4. Enregistrements des variations de l'impédance dans l'œsophage (6 voies du haut) et du pH oesophagien 5 cm au dessus du sphincter inférieur de l'œsophage, et du pH gastrique 10 cm sous le sphincter inférieur de l'œsophage. On note sur les 2 enregistrements d'impédance une réduction brutale et rétrograde ascendante de l'impédance signant la survenue d'un reflux de liquide. Sur l'enregistrement de gauche on remarque que le pH oesophagien passe en dessous de 4 montrant qu'il s'agit d'un reflux acide alors que sur celui de droite le pH dans l'œsophage reste au dessus de 4 montrant qu'il s'agit d'un reflux non acide.

En pratique clinique l'intérêt essentiel est surtout de rechercher les relations temporelles entre tous les types de reflux détectés par l'enregistrement couplé pH-impédance avec les symptômes signalés par le patient. Cette approche est particulièrement utile chez les malades conservant des symptômes malgré un traitement antisécrétoire bien conduit. Dans ces circonstances l'enregistrement couplé pH-impédance fait apparaître une relation temporelle significative entre la survenue des symptômes et des reflux faiblement ou non acides chez 25 à 40 % des patients (30, 31). De même dans les symptomatologies atypiques, et en

particulier extra-digestives, le rôle de ces reflux non détectés par la pHmétrie oesophagienne devrait être précisé dans l'avenir. Ainsi dans les toux chroniques de l'adulte ou les syndromes respiratoires mal expliqués de l'enfant, les reflux faiblement acides pourraient jouer un rôle important (27, 32) (Figure 5).

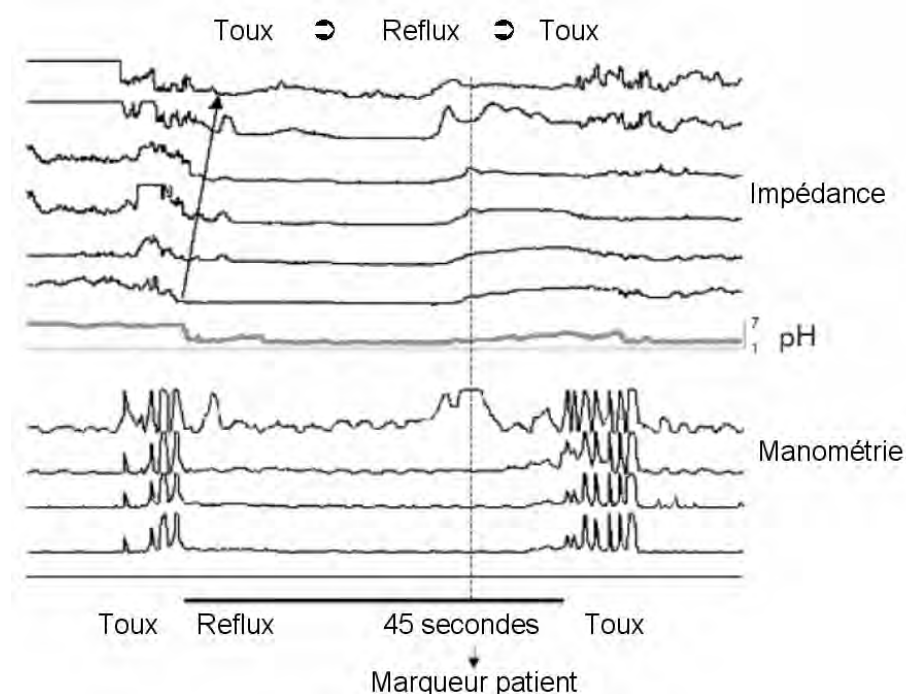


Figure 5. Enregistrements simultanés de la pression dans l'œsophage sur 4 niveaux (tracés inférieurs) et de l'impédance sur 6 voies (tracés supérieurs) et du pH dans l'œsophage. Sur cet enregistrement on note une séquence toux – reflux – toux. Le reflux sur les voies d'impédance apparaît immédiatement au décours du premier épisode de toux, et ce reflux est acide. Le reflux se termine par un nouvel épisode de toux qui peut être induit par le reflux. (Reproduit de Sifrim et al³² avec l'autorisation de l'éditeur de Gut).

L'analyse des symptômes

L'analyse des symptômes survenant lors des enregistrements, quels qu'ils soient, est déterminante pour l'interprétation de l'enregistrement, et tout particulièrement lorsque l'exposition acide oesophagienne est dans les limites de la normale. Les mécanismes de la sensibilité oesophagienne et les phénomènes à l'origine du déclenchement des symptômes restent encore obscurs, d'autant que chez un individu, seul un petit nombre de reflux sont perçus (33, 34). Ces incertitudes rendent difficile l'établissement des critères définissant une relation de cause à effet entre la survenue d'un symptôme et celle d'un reflux, d'autant qu'une potentialisation progressive de la sensibilité oesophagienne par des reflux antérieurs non perçus est vraisemblable (35). En pratique il est habituel de considérer un symptôme

relié au reflux lorsqu'il survient pendant le reflux ou dans les 2 minutes qui suivent sa fin, définie par un retour soit à un pH supérieur à 4 soit à un niveau basal d'impédance (36). Des indices sont ensuite calculés pour évaluer la force du lien entre les symptômes signalés durant l'enregistrement et le reflux. Les indices de sensibilité et de spécificité évaluent respectivement le pourcentage de reflux à l'origine d'un symptôme et le pourcentage de symptômes en rapport avec un reflux (Tableau 1) (37, 38). En l'absence de seuil de normalité l'interprétation de ces indices est malaisée. Le calcul d'une probabilité d'association des symptômes liée au hasard à l'aide d'une loi binomiale peut être utilisé pour déclarer vraisemblable ou non l'association avec les symptômes (39, 40). Cette probabilité prend en compte le nombre de symptômes corrélés à un reflux, mais aussi la durée totale de l'enregistrement, l'exposition acide globale, le nombre total d'épisodes de reflux, le nombre de symptômes. Actuellement le calcul du SAP (Symptom Association Probability), disponible sur la plupart des logiciels, paraît le plus adapté. Ce calcul consiste à « segmenter » l'enregistrement en périodes de 2 minutes (720 périodes pour un enregistrement de 24 heures), chacune de ces périodes étant caractérisée par l'une des quatre situations possibles (reflux [pH ou bile ou impédance] avec ou sans symptôme associé, et absence de reflux avec ou sans symptôme associé). Le calcul du SAP permet de définir la probabilité de liaison des symptômes avec le reflux, considérée significative lorsqu'elle est supérieure à 95 % (41).

Tableau 1 – Principaux indices utilisés pour l’analyse des symptômes - épisodes de reflux acides durant les enregistrements pHmétriques oesophagiens

• **Index symptomatique ou indice de spécificité**³⁷

$$\text{Indice Spécificité} = \frac{\text{Nombre total de symptômes associés à un reflux}}{\text{Nombre total de symptômes}}$$

• **Indice de sensibilité**³⁸

$$\text{Indice Sensibilité} = \frac{\text{Nombre total de reflux associés à un symptôme}}{\text{Nombre total de reflux}}$$

• **Indice probabiliste**³⁹

$$P = \frac{n!}{r!(n-r)!} p^r (1-p)^{n-r}$$

avec :

. n : nombre total de symptômes

. r variant du nombre de symptômes survenant pendant ou dans les 2 min d'un reflux à n.

. p : probabilité qu'un symptôme survienne par hasard pendant ou dans les 2 min qui suivent un reflux où

$$p = \frac{\text{temps total (min) sous pH4} + (2 \text{ min} \cdot \text{nombre de reflux})}{\text{Temps total (min) d'enregistrement}}$$

• **Probabilité d'Association Symptomatique (SAP)**⁴¹

$$\text{PAS} = (1,0 - P) \times 100\%$$

où P est la probabilité calculée par le test exact de Fisher que reflux et symptômes ne soient pas liés (en séparant les 24 h en périodes consécutives de 2 min, et en déterminant les périodes de 2 min précédant le début des symptômes).

Les autres explorations diagnostiques du reflux

Le test de perfusion acide de l'œsophage (test de Bernstein) est désormais rarement pratiqué en dehors des symptomatologies atypiques, en particulier dans le cadre des douleurs thoraciques d'origine oesophagienne (34). Ce test d'interprétation parfois difficile, notamment lorsque des symptômes différents de la plainte habituelle sont déclenchés, reste pourtant intéressant dans les situations cliniques mal comprises. Le test de Bernstein teste en effet un stimulus différent mais assez « pur » puisqu'il ne s'agit que d'acide, au contraire d'un reflux qui lui contient d'autres composants qui ne sont pas nécessairement acides, et peuvent induire des symptômes pour leur propre compte. Ces différences expliquent les corrélations imparfaites ou absentes entre les résultats des différents index symptomatiques et les résultats du test de Bernstein (42).

La scintigraphie oesophagienne. La détection du reflux par scintigraphie n'est pas réellement utilisée en raison de son caractère bref, peu physiologique et de sa lourdeur (12, 43). Cependant son intérêt a été suggéré dans certaines expressions atypiques du reflux avec en particulier des manifestations respiratoires ou ORL de façon à objectiver une radioactivité dans les champs pulmonaires sur des acquisitions tardives, prouvant alors la contamination des voies aériennes par du matériel digestif (44, 45). De même chez des malades en alimentation entérale, la scintigraphie avec acquisitions tardives peut être intéressante pour rechercher des inhalations par RGO.

Pourquoi y-a-t il échec du traitement ?

La non réponse au traitement, ou une réponse partielle, soulève deux éventualités : un traitement insuffisant ou un traitement inadapté, le reflux n'étant pas en cause, ou pas seul en cause, dans les plaintes exprimées par le patient. La possibilité d'un traitement insuffisant doit d'abord être évoquée, en s'assurant de la compliance du patient aux prescriptions initiales. Dans ces circonstances, il est utile de prévoir un enregistrement du pH gastrique sous traitement pour s'assurer de l'inhibition sécrétoire gastrique. Dans l'idéal, un enregistrement couplé oesophagien et gastrique peut être contributif.

La pHmétrie couplée - oesophagienne et gastrique - sous traitement

La pHmétrie gastrique est principalement utilisée dans l'évaluation pharmacologique d'un effet antisécrétoire (46). Cependant, dans des situations de non réponse au traitement, une double pHmétrie, oesophagienne et gastrique, sous traitement peut aider à comprendre les raisons d'un échec thérapeutique (47, 49). En premier lieu, la pHmétrie oesophagienne sous traitement peut objectiver une absence de normalisation de l'exposition acide de l'œsophage et/ou objectiver des relations temporelles symptômes-reflux acides. L'analyse de la pHmétrie gastrique couplée permet d'identifier si les périodes durant lesquelles le contrôle antisécrétoire n'apparaît pas satisfaisant, avec des passages en dessous de pH4 ou de pH3, sont associées ou non à la survenue des épisodes de reflux acide. Chez des malades ayant un endobrachyoesophage traités par IPP, un pH gastrique nocturne bas est corrélé à un médiocre contrôle du reflux nocturne (50). En effet ces périodes prolongées de médiocre contrôle antisécrétoire ont surtout été identifiées durant la nuit (nocturnal acid breakthrough ou NAB). Les NAB sont définis par la présence d'une période pendant laquelle le pH reste en dessous de pH4 pendant 60 minutes ou plus. Leur mise en évidence peut faire adapter les horaires de prises ou faire associer d'autres agents antisécrétoires (51, 52). Cependant dans ces situations de non réponse au traitement, l'enregistrement couplé pH-impédance tend désormais à supplanter la double pHmétrie (30) ; la configuration la plus courante des sondes pH-impédance permet en effet d'enregistrer à la fois le pH gastrique et le pH oesophagien.

La bilimétrie oesophagienne

La recherche d'un reflux bilio-pancréatique par le Bilitec® peut également être utile lors d'un échec au traitement. En effet il a été bien montré que, même sous traitement antisécrétoire, le reflux de bilirubine pouvait persister chez certains malades, et être responsable de leurs symptômes (21) (Figure 3). L'association à une pHmétrie gastrique simultanée est logique de façon à confirmer l'efficacité pharmacologique des antisécrétoires ou à identifier les périodes d'acidification persistante.

La manométrie oesophagienne

La manométrie oesophagienne a permis des avancées importantes dans la physiopathologie du reflux. Notamment les enregistrements prolongés de la pression de repos du SIO ont montré qu'un des mécanismes essentiels de "l'incontinence cardiale" physiologique ou pathologique, résultait de relaxations profondes, non déclenchées par la déglutition, et de durée plus prolongée que les relaxations induites par la déglutition, les relaxations transitoires du SIO (RTSIO). La détection de ces événements impose l'utilisation de sondes à manchon du type Dent's sleeve® permettant le maintien du capteur de pression dans la zone du SIO. En pratique clinique, la détection des RTSIO reste difficile et nécessite des enregistrements prolongés ; de plus l'intérêt pratique de leur mise en évidence à l'échelon individuel n'est pas établi. Surtout, plus que leur nombre qui ne semble pas très différent entre les sujets contrôles et les patients, c'est surtout la proportion des RTSIO accompagnées d'un reflux qui est augmentée chez les patients. Les causes de cette association plus fréquente chez les malades pourraient être en rapport avec une distribution intragastrique proximale différente de l'acide (8).

L'intérêt clinique essentiel de la manométrie oesophagienne est de s'assurer de l'absence d'anomalies motrices importantes, comme une hypotonie permanente du SIO ou des troubles de la contractilité et/ou du péristaltisme, qui pourraient contribuer à la médiocre réponse au traitement. La manométrie oesophagienne est également nécessaire lorsqu'une chirurgie anti-reflux est envisagée pour écarter une maladie motrice sévère de l'œsophage qui contre-indiquerait le geste chirurgical. Cependant seules les anomalies rentrant dans un cadre nosologique identifiée (achalasie, maladie des spasmes diffus, œsophage sclérodermique) sont à prendre en compte ; en effet les anomalies motrices non spécifiques, fréquentes au cours du RGO, ne constituent pas en elles-mêmes une contre-indication au geste chirurgical, ces anomalies ne justifient pas non plus une adaptation du geste chirurgical, la réponse au traitement étant identique entre les malades ayant un hémi-Nissen et un Nissen complet (53).

La manométrie haute résolution (HR) a été récemment proposée dans l'exploration de l'œsophage (54). La présence de capteurs de pression très rapprochés et nombreux permet d'observer l'activité motrice de l'œsophage de façon continue sur toute la hauteur de l'œsophage, alors que la manométrie standard n'offre qu'une résolution spatiale faible (3 à 5 cm habituellement entre les capteurs). La manométrie HR semble détecter plus souvent des anomalies motrices non identifiées par la radiologie ou la manométrie standard, en particulier des interruptions suspendues et courtes du péristaltisme ou des

mouvements anormaux du SIO (54, 55). Cependant actuellement l'intérêt clinique de la manométrie HR, notamment dans la prise en charge du RGO, reste à préciser.

Les autres explorations

La mesure de la vidange gastrique. La mesure de la vidange gastrique peut être utile dans le bilan exploratoire d'un RGO. En moyenne on peut considérer qu'au cours du RGO, la vidange gastrique est ralentie chez environ un patient sur trois ; elle peut alors contribuer à une médiocre réponse thérapeutique. Il faut rappeler que chez un patient suivi pour un RGO, si les symptômes dyspeptiques sont prédominants (qu'il y ait ou non un ralentissement de la vidange gastrique), le RGO ne doit sans doute être considéré que comme un diagnostic associé et non un diagnostic principal. En réalité la mise en évidence d'un ralentissement de la vidange gastrique ne nécessite pas habituellement des modifications importantes de la prise en charge thérapeutique. Dans ces conditions il pourrait être justifié d'utiliser (seul ou en association) un prokinétique, mais le retrait du cisapride rend désormais cette option limitée. Jusqu'à maintenant le gain thérapeutique de ces associations n'a pas été clairement démontré. En ce qui concerne la chirurgie anti-reflux, la démonstration d'un ralentissement de la vidange gastrique ne constitue pas une contre indication au traitement chirurgical (56).

La réponse tonique gastrique à l'alimentation enregistrée à l'aide d'un barostat n'est pas actuellement pratiquée dans l'exploration du RGO. Pourtant certaines études montrent que la relaxation postprandiale de l'estomac proximal est en moyenne plus importante que chez des sujets contrôles et des dyspeptiques. Surtout la relaxation postprandiale est réduite chez les malades ayant un syndrome dyspeptique prédominant (57). Actuellement aucune étude ne permet de savoir si, en pratique, la caractérisation de la réponse tonique gastrique proximale au repas pourrait être utile pour différencier les patients lorsque les autres explorations sont insuffisamment contributives, en particulier lorsque les symptômes de reflux sont très intriqués avec un syndrome dyspeptique. Pourtant ces variations du tonus de l'estomac proximal et des RTSIO qui leurs sont associées, notamment en réponse à des phénomènes distants comme la fermentation colique, sont sans doute importantes dans la pathogénie des reflux chez certains patients (58, 59, 60). La faible disponibilité des barostats et le caractère invasif de cette exploration rendent ces explorations limitées aux centres spécialisés. Dans l'avenir des méthodes peu invasives permettant de caractériser le volume gastrique, comme la tomographie d'émission photonique (SPECT) après injection intraveineuse de ^{99m}Tc-pertechnetate mériteraient d'être évaluées (61).

Le transit oeso-gastro-duodénal (TOGD) est rarement utile dans l'exploration d'un RGO, même en cas d'échec thérapeutique. Cependant dans certaines circonstances, et notamment après une chirurgie anti-reflux, lorsque le patient se plaint d'une dysphagie persistante associée ou non à une symptomatologie dyspeptique apparue en post-opératoire, le TOGD peut aider à approcher la physiopathologie des troubles. Dans ces circonstances, une lecture des clichés par plusieurs radiologues permet d'identifier les causes de la symptomatologie, en particulier une plicature gastrique, et de poser l'indication d'une réintervention dans de bonnes conditions de fiabilité (62).

L'échoendoscopie oesophagienne est actuellement le seul moyen d'enregistrer et de mesurer les mouvements de la paroi oesophagienne chez l'homme. Cette utilisation « fonctionnelle » de l'échoendoscopie oesophagienne reste difficile à mettre en œuvre et ne peut être considérée en routine (63). Cependant elle pourrait trouver une place dans certains bilans préopératoires difficiles, notamment lorsque les anomalies manométriques sont importantes.

L'exploration du système nerveux autonome. L'étude de la perception sensitive viscérale pourrait être intéressante chez certains malades, notamment en cas d'œsophage acido-sensible. Cependant si des dysfonctions vagues ont été observées chez des malades ayant un reflux (64, 65), les relations entre la survenue des symptômes, le fonctionnement du système nerveux autonome et l'exposition acide de l'œsophage restent très peu connues chez l'homme. Ces altérations pourraient pourtant contribuer à la variabilité de l'expression clinique du reflux. A titre d'exemple il a pu être montré que les malades ayant des douleurs thoraciques avec un test de perfusion acide positif avaient une moindre activité vagale de repos que ceux qui avaient un test de perfusion acide négatif (66). Cependant ces modifications restent difficiles à évaluer en routine, et l'intérêt réel de leur mesure n'a pas été évalué chez les malades ayant un RGO.

Conclusions et perspectives

Compte tenu de sa fréquence et de son habituelle bénignité, l'attitude diagnostique et thérapeutique dans le RGO reste avant tout fondée sur la clinique, le terrain du patient et les résultats endoscopiques. Ces attitudes ont été précisées dans les recommandations de la conférence de consensus de 1999 (67). Ces éléments, associés à l'efficacité des traitements anti-reflux, suffisent dans la grande majorité des situations. Cependant la fréquente recherche d'un RGO devant des manifestations extra-digestives inexplicables rend parfois nécessaire le recours à des explorations. En dépit de l'absence d'attitude bien systématisée, l'endoscopie première paraît logique dans ces conditions, la mise en évidence de lésions d'œsophagite permettant d'éviter les autres explorations. En pratique, qu'il y ait ou non une endoscopie première, les approches face à ces manifestations extra-digestives semblent variables, avec bien souvent des prescriptions initiales d'IPP dans une optique de test thérapeutique parfois confondu avec un test diagnostique (68). Cette approche, parfois encouragée, notamment dans les symptomatologies ORL inexplicables, n'obéit pas à une stratégie rigoureusement validée (69, 70). Surtout ces prescriptions sont très variées, tant dans les doses administrées que dans la durée du traitement ; surtout les critères utilisés pour tirer des conclusions à l'issue de ces traitements sont généralement imprécis. Désormais l'utilisation des enregistrements couplés pH-impédance semble l'approche la plus satisfaisante par sa capacité à détecter tous les types de reflux, et en particulier les reflux non acides. En son absence, la pHmétrie ambulatoire sans fil par le système Bravo® est intéressante par son caractère plus physiologique et la possibilité d'enregistrements prolongés (6). Dans le futur, la place de ces explorations pourrait être redéfinie en fonction des apports potentiels de nouvelles techniques endoscopiques, invasives ou non (capsule oesophagienne). Certaines de ces techniques pourraient permettre d'avoir accès à des paramètres « bio-fonctionnels » muqueux, tels que la perméabilité épithéliale ou la qualité des jonctions inter-

cellulaires, susceptibles de signer la présence d'une agression oesophagienne par le reflux malgré l'absence d'oesophagite macroscopique (71, 72).

RÉFÉRENCES

1. Galmiche JP, Scarpignato C. Esophageal pH monitoring. In: Scarpignato C, Galmiche JP, eds. Functional evaluation in esophageal disease. Volume 22. Basel: Karger, 1994:71-108.
2. Picon L, Bruley des Varannes S, et le Groupe de Travail sur les Recommandations pour la Pratique de la pHmétrie Œsophagienne. Recommandations pour la pratique de la pHmétrie œsophagienne chez l'adulte. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:931-943.
3. Bruley Des Varannes S, Scarpignato C. Diagnostic du reflux gastro-oesophagien : pHmétrie modalités techniques et résultats. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23 (suppl 1 bis):S21-S30.
4. Fass R, Hell R, Sampliner R, Pulliam G, Graver H, Hartz V, Johnson C, Jaffe P. Effect of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring on reflux-provoking activities. *Dig Dis Sci* 1999;44:2263-9.
5. Wong WM, Bautista J, Dekel R, B. MI, Tuchinsky I, Green C, Dickman R, Esquivel R, Fass R. Feasibility and tolerability of transnasal/per-oral placement of the wireless pH capsule vs. traditional 24-h oesophageal pH monitoring – a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:155-163.
6. Bruley des Varannes S, Mion F, Ducrotté P, Zerbib F, Denis P, Ponchon T, Thibault R, Galmiche JP. Simultaneous recordings of oesophageal acid exposure by conventional pH monitoring and a wireless system (Bravo®). *Gut* 2005;54:In press.
7. Fletcher J, Wirz A, Henry E, al e. Studies of acid exposure immediately above the gastro-oesophageal squamocolumnar junction: evidence of a short segment reflux. *Gut* 2004;53:168-73.
8. Fletcher J, Wirz A, Young J, Vallance R, McColl KE. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology* 2001;121:775-83.
9. Cool M, Poelmans J, Feenstra L, Tack J. Characteristics and clinical relevance of proximal esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2317-23.
10. Hostein J, Bost R, Faure H, Lachet B, Fournet J. Diagnostic value of gastric pHmetry in duodenogastric reflux. *Gastroenterol Clin Biol* 1987;11:206-211.
11. Vaezi MF, Singh S, Richter JE. Role of acid and duodenogastric reflux in esophageal mucosal injury: a review of animal and human studies. *Gastroenterology* 1995;108:1897-907.
12. Shay SS, Eggl D, Johnson LF. Simultaneous esophageal pH monitoring and scintigraphy during the postprandial period in patients with severe reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1991;36:558-564.
13. Castell DO, Murray JA, Tutuian R, Orlando RC, Arnold R. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease - oesophageal manifestations. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 (suppl 9):14-25.

14. Singh S, Richter JE. Alkaline esophageal reflux--a misnomer. *Gastroenterology* 1993;104:947-949.
15. Vaezi MF, Lacamera RG, Richter JE. Validation studies of Bilitec 2000: an ambulatory duodenogastric reflux monitoring system. *Am J Physiol* 1994;267:G1050-7.
16. Stein HJ, Kauer WK, Feussner H, Siewert JR. Bile acids as components of the duodenogastric refluxate: detection, relationship to bilirubin, mechanism of injury, and clinical relevance. *Hepatogastroenterology* 1999;46:66-73.
17. Cuomo R, Koek G, Sifrim D, Janssens J, Tack J. Analysis of ambulatory duodenogastroesophageal reflux monitoring. *Dig Dis Sci* 2000;45:2463-9.
18. 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.
19. Tack J. Rôle du reflux duodéno-gastro-oesophagien dans le syndrome de reflux gastro-oesophagien. In: Bruley des Varannes S, Tack J, eds. *Le Reflux Gastro-oesophagien*. Paris: Doin, 2005:128-135.
20. Koek GH, Tack J, Sifrim D, Lerut T, Janssens J. The role of acid and duodenal gastroesophageal reflux in symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2033-40.
21. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, Tack J. Effect of the GABA(B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2003;52:1397-402.
22. Todd JA, Basu KK, De Caestecker JS. Normalization of oesophageal pH does not guarantee control of duodenogastro-oesophageal reflux in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:969-75.
23. Zerbib F, Sifrim D. La mesure de l'impédance œsophagienne dans le reflux gastro-œsophagien : résultats et perspectives. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:451-4.
24. Sifrim D, Holloway R, Silny J, Xin Z, Tack J, Lerut A, Janssens J. Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology* 2001;120:1588-98.
25. Sifrim D, Holloway RH, Silny J, Zhang X, Tack J, Janssens J. Patients with gastroesophageal reflux disease have a selective increase of acid reflux when they have their habitual meals during 24-hr ambulatory pH-impedance recordings. *Gastroenterology* 2002;122 (suppl):A417.
26. Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology* 2001;120:1599-606.
27. Rosen R, Nurko S. The importance of multichannel intraluminal impedance in the evaluation of children with persistent respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2452—2458.
28. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004;53:1024-31.

29. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, Vela M, Wise J, Balaji N, Zhang X, Adhami T, Murray J, Peters J, Castell D. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1037-43.
30. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, al e. Twenty-four hour impedance and pH monitoring (24-hr Imp-pH) in the evaluation of GERD patients with persistent symptoms despite bid proton pump inhibitors (PPI): a multicenter study. *Gastroenterology* 2004;126:A324.
31. Mion F, Serraj I, Bruley des Varannes S, Zerbib F, Artigue F, Roman S, Galmiche JP. Impact of ambulatory esophageal pH-impedance monitoring in the management of patients with possibly GER-related symptoms : Results of a multicenter study. *Gastroenterology* 2005;128:A395.
32. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, Zhang X, Tack J, Janssens J. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24-hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut* 2005;54:449-454.
33. Steinbach J, Fass R, Mittal RK. Assessment of relationship between acid reflux and heartburn using receiver operating characteristic curves. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:S45-58.
34. Bruley des Varannes SG, JP. Evaluation of oesophageal sensitivity. *Front Gastrointest Res* 1994;22:344-365.
35. Beedassy A, Katz PO, Gruber A, Peghini PL, Castell DO. Prior sensitization of esophageal mucosa by acid reflux predisposes to reflux-induced chest pain. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:121-4.
36. Lam HG, Breumelhof R, Roelofs JM, Van Berge Henegouwen GP, Smout AJ. What is the optimal time window in symptom analysis of 24-hour esophageal pressure and pH data? *Dig Dis Sci* 1994;39:402-9.
37. Wiener GJ, Morgan TM, Copper JB, Wu WC, Castell DO, Sinclair JW, Richter JE. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. Reproducibility and variability of pH parameters. *Dig Dis Sci* 1988;33:1127-33.
38. Breumelhof R, Smout AJ. The symptom sensitivity index: a valuable additional parameter in 24-hour esophageal pH recording. *Am J Gastroenterol* 1991;86:160-4.
39. Ghillebert G, Janssens J, Vantrappen G, Nevens F, Piessens J. Ambulatory 24 hour intraoesophageal pH and pressure recordings v provocation tests in the diagnosis of chest pain of oesophageal origin. *Gut* 1990;31:738-44.
40. Shi G, Bruley des Varannes S, Scarpignato C, Le Rhun M, Galmiche JP. Reflux related symptoms in patients with normal oesophageal exposure to acid. *Gut* 1995;37:457-64.
41. Weusten BL, Roelofs JM, Akkermans LM, Van Berge-Henegouwen GP, Smout AJ. The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology* 1994;107:1741-5.
42. Jung B, Steinbach J, Beaumont B, al. e. Lack of association between esophageal acid sensitivity detected by prolonged pH monitoring and Bernstein testing. *Am J Gastroenterol* 2004;99:410-415.
43. Braga FJ, de Miranda JR, Arbex MA, Haddad J, Zuolo Ferro S, de Oliveira RB, Ferriolli E. A physiological manoeuvre to improve the positivity of the gastro-oesophageal reflux scintigraphic test. *Nucl Med Commun* 2001;22:521-524.

44. Bestetti A, Carola F, Carnevali-Ricci P, Sambataro G, Tarolo GL. ^{99m}Tc-sulfur colloid gastroesophageal scintigraphy with late lung imaging to evaluate patients with posterior laryngitis. *J Nucl Med* 2000;41:1597-602.
45. Veyrac M, Bories P, Collet H, Parelton G, Fauroux P, Godard P, Michel H. Esophageal scintigraphy and pH measurement in asthmatic adults suspected of having gastroesophageal reflux. *Gastroenterol Clin Biol* 1986;10.
46. Galmiche JP, Bruley Des Varannes S. Gastric pH-metry: Clinical relevance. In: Scarpignato C, Bianchi Porro G, eds. *Clinical investigation of Gastric function*. Volume 17. Basel: Karger, 1990:32-54.
47. Baldi F, Longanesi A, Ferrarini F. Combined gastric and esophageal pH-metry. In: Scarpignato C, Galmiche JP, eds. *Functional Evaluation in Esophageal Disease*. Volume 22. Basel: Karger, 1994:152-63.
48. Katz PO. Lessons learned from intragastric pH monitoring. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:107-13.
49. Bell NJ, Burget D, Howden CW, Wilkinson JM, Hunt RH. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 1992;51 (suppl 1):59-67.
50. Yeh RW, Gerson LB, Triadafilopoulos G. Efficacy of esomeprazole in controlling reflux symptoms, intraesophageal, and intragastric pH in patients with Barrett's esophagus. *Dis Esophagus* 2003;16:193-8.
51. Peghini PL, Katz PO, Castell DO. Ranitidine controls nocturnal acid breakthrough on omeprazole: a controlled study in normal subjects. *Gastroenterology* 1998;115:1335-9.
52. Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Nocturnal acid breakthrough: pH, drugs and bugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:441-3.
53. Fibbe C, Layer P, Keller J, Strate U, Emmermann A, Zornig C. Esophageal motility in reflux disease before and after fundoplication: a prospective, randomized, clinical, and manometric study. *Gastroenterology* 2001;121:5-14.
54. Fox M, Hebbard G, Janiak P, Bresseur JG, Ghosh S, Thumshirn M, Fried M, Schwizer W. High-resolution manometry predicts the success of oesophageal bolus transport and identifies clinically important abnormalities not detected by conventional manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16:533-42.
55. Bredenoord AJ, Weusten BLAM, Timmer R, Smout AJPM. Sleeve sensor versus high-resolution manometry for the detection of transient lower esophageal sphincter relaxations. *Am J Physiol* 2005;288:1190-4.
56. Bais JE, Samson M, Boudesteijn EAJ, Van Rijk PP, Akkermans LMA, Gooszen HG. Impact of delayed gastric emptying on the outcome of antireflux surgery. *Ann Surg* 2002;234:139-46.
57. Zerbib F, des Varannes SB, Ropert A, Lamouliatte H, Quinton A, Galmiche JP. Proximal gastric tone in gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:511-5.
58. Ropert A, Cherbut C, Roze C, Le Quellec A, Holst JJ, Fu-Cheng X, Bruley des Varannes S, Galmiche JP. Colonic fermentation and proximal gastric tone in humans. *Gastroenterology* 1996;111:289-96.

59. Piche T, des Varannes SB, Sacher-Huvelin S, Holst JJ, Cuber JC, Galmiche JP. Colonic fermentation influences lower esophageal sphincter function in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2003;124:894-902.
60. Piche T, Zerbib F, Varannes SB, Cherbut C, Anini Y, Roze C, le Quellec A, Galmiche JP. Modulation by colonic fermentation of LES function in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;278:G578-84.
61. De Schepper HU, Cremonini F, Chitkara D, Camilleri M. Assessment of gastric accommodation: overview and evaluation of current methods. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16:275-85.
62. Le Blanc-Louvry I, Koning E, Zalar A, Touchais O, Savoye Collet C, Denis P, Ducrotte P. Severe dysphagia after laparoscopic fundoplication: usefulness of barium meal examination to identify causes other than tight fundoplication--a prospective study. *Surgery* 2000;128:392-8.
63. Mittal RK, Liu J, Puckett JL, Bhalla V, Bhargava V, Tipnis N, Kassab G. Sensory and motor function of the esophagus: lessons from ultrasound imaging. *Gastroenterology* 2005;128:487-97.
64. Cunningham KM, Horowitz M, Riddell PS, Maddern GJ, Myers JC, Holloway RH, Wishart JM, Jamieson GG. Relations among autonomic nerve dysfunction, oesophageal motility, and gastric emptying in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1991;32:1436-40.
65. Chakraborty TK, Ogilvie AL, Heading RC, Ewing DJ. Abnormal cardiovascular reflexes in patients with gastro- oesophageal reflux. *Gut* 1989;30:46-9.
66. Tougas G, Spaziani R, Hollerbach S, Djuric V, Pang C, Upton AR, Fallen EL, Kamath MV. Cardiac autonomic function and oesophageal acid sensitivity in patients with non-cardiac chest pain. *Gut* 2001;49:706-12.
67. Collectif. Conférence de consensus. Reflux gastro-oesophagien de l'adulte : diagnostic et traitement. Conclusions et recommandations du jury. Texte long. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:56-65.
68. Bruley des Varannes S. The proton-pump inhibitor test: pros and cons. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:847-52.
69. Richter JE. Ear, nose and throat and respiratory manifestations of gastro-esophageal reflux disease: an increasing conundrum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:837-45.
70. Park W, Hicks DM, Khandwala F, Richter JE, Abelson TI, Milstein C, Vaezi MF. Laryngopharyngeal reflux: prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of response. *Laryngoscope* 2005;115:1230-8.
71. Barlow WJ, Orlando RC. The pathogenesis of heartburn in nonerosive reflux disease: a unifying hypothesis. *Gastroenterology* 2005;128:771-8.
72. Matthews PJ, Aziz Q, Facer P, Davis JB, Thompson DG, Anand P. Increased capsaicin receptor TRPV1 nerve fibres in the inflamed human oesophagus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:897-902.