

UNIVERSITE DE NANTES

MENTION TRES HONORABLE

avec félicitations du Jury

FACULTE DE MEDECINE

Année 2003

N° 89 03/03

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification : HEPATO-GASTROENTEROLOGIE

par

Claire BECKER

née le 20 février 1973 à Paris (XIV^e)

Présentée et soutenue publiquement le 11 février 2003

**MESURE DU REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN DE BILIRUBINE :
EVALUATION PAR LA METHODE DU BILITEC®**

Président : Monsieur le Professeur J.P. GALMICHE

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur S. BRULEY DES VARANNES

Jury : Monsieur le Professeur J.C. LE NEEL

Monsieur le Docteur M. LERHUN

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION	3
2	REVUE DE LA LITTERATURE	5
2.1	METHODES D'EXPLORATION DU REFLUX DUODENO-GASTRO-OESOPHAGIEN	5
2.1.1	Méthodes autres que le Bilitec®	5
2.1.2	Bilitec®	9
2.2	ROLE PATHOGENE DU REFLUX DUODENO-GASTRO-OESOPHAGIEN	18
2.2.1	Composition du reflux duodéno-gastro-oesophagien et rôle pathogène in vitro 18	
2.2.2	Pathologies gastriques ou oesophagiennes où le role du reflux duodéno-gastro-oesophagien est évoqué	22
2.3	ASPECTS THERAPEUTIQUES	28
2.3.1	Traitement médical	28
2.3.2	Traitement chirurgical	30
3	MATERIELS ET METHODES	34
3.1	Conduite générale de l'étude	34
3.2	Enregistrement de l'absorbance de la bilirubine	34
3.3	Autres explorations digestives hautes.....	36
3.4	Analyse des résultats	36
3.5	Analyses statistiques.....	37
4	RESULTATS	38
4.1	Caractéristiques générales des enregistrements et des patients	38
4.2	Caractéristiques des signaux enregistrés	39
4.3	Exposition gastrique à la bilirubine	39
4.4	Exposition oesophagienne à la bilirubine	41
4.5	Etude des correspondances des absorbances gastriques et oesophagiennes	43
4.6	Analyse des données pHmétriques et endoscopiques.....	47
4.7	Caractéristiques générales des symptômes durant les enregistrements Bilitec®	47
5	DISCUSSION	51
6	REFERENCES	57

INTRODUCTION

1 INTRODUCTION

Des cas rapportés isolés, ces 40 dernières années, ont suggéré que le contenu duodéal seul, sans reflux acide associé, pouvait entraîner des lésions de la muqueuse oesophagienne. Cette hypothèse avait été émise par Helsingen et al (1959), qui avaient observé que des patients ayant eu une gastrectomie totale pouvaient développer une oesophagite sévère. Cependant, les effets du contenu duodéal sur les muqueuses oesophagienne et gastrique restent controversés, en particulier parce qu'il n'existe pas d'examen de référence pour détecter le reflux duodéno-gastro-oesophagien (RDGO), et parce qu'aucun symptôme n'est spécifique de ce reflux. De nombreuses méthodes de mesure, directes ou indirectes, ont été utilisées pour détecter et mesurer le RDGO. Ces méthodes, comprenant le dosage des acides biliaires, la scintigraphie biliaire, la recherche de reflux alcalins par pHmétrie comportaient toutes des limites importantes pour leur utilisation en pratique courante, que ce soit dans leur fiabilité diagnostique ou dans leur réalisation pratique.

Le Bilitec® est un dispositif utilisant les propriétés optiques de la bilirubine, qui permet de détecter la présence de celle-ci dans l'œsophage ou dans l'estomac au moyen de sondes avec fibres optiques souples, de façon prolongée, physiologique, et peu coûteuse. La fiabilité de ce système de mesure a été établie in vitro (Bechi et al, 1993 ; Vaezi et Richter, 1994). Depuis une dizaine d'années, quelques équipes ont utilisé de ce dispositif pour tenter de mieux caractériser la part des lésions liées au RDGO. Cependant, cette exploration reste peu pratiquée en clinique et son intérêt mal établi. Après 100 enregistrements oesophagiens par Bilitec® au CHU de Nantes, nous avons voulu évaluer la fiabilité certains paramètres des mesures fournies par ce système, confronter nos résultats avec ceux de la littérature internationale, et déceler les limites de cet examen qui font qu'il reste peu utilisé en pratique courante.

**LE REFLUX DUODENO-GASTRO-
OESOPHAGIEN : METHODES DE
MESURE ET CONSEQUENCES
PATHOLOGIQUES**

REVUE DE LA LITTERATURE

2 REVUE DE LA LITTÉRATURE

2.1 METHODES D'EXPLORATION DU REFLUX DUODENO-GASTRO-OESOPHAGIEN

2.1.1 Méthodes autres que le Bilitec®

2.1.1.1 Endoscopie et biopsies gastriques

Lors des fibroscopies oeso-gastro-duodénales, de la bile est fréquemment trouvée dans l'estomac, parfois dans l'œsophage. L'intérêt clinique de cette observation n'était pas clair, jusqu'à une étude menée par Nasrallah et al (1987). Ces auteurs avaient évalué 110 patients chez qui avait été constatée une stase biliaire gastrique en endoscopie par la mesure des acides gastriques biliaires et par une scintigraphie quantitative du reflux biliaire. Aucune corrélation entre les concentrations en acides biliaires dans l'estomac, le degré des lésions histologiques, et l'aspect des lésions endoscopiques n'avait été observé. Ces résultats montraient l'absence de signification de la découverte endoscopique de bile dans l'estomac. Stein et al (1992) ont comparé les lésions histologiques gastriques et le reflux biliaire gastrique (déterminé par scintigraphie biliaire et pHmétrie). Il apparaissait que, même si l'hyperplasie foveolaire était fréquemment trouvé lors d'un reflux duodéno-gastrique (RDG), avec une sévérité corrélée à la sévérité du RDG, cet aspect était peu spécifique et avait une faible valeur prédictive positive. En revanche, un infiltrat inflammatoire gastrique, après élimination des autres causes possibles (infection par *Helicobacter Pylori*, alcool, médicaments), était un indicateur fort d'un RDG excessif. Cependant, l'absence de ces autres causes est rare, et, en pratique clinique l'histologie gastrique permet rarement de faire le diagnostic de RDG (Stein et al 1999).

2.1.1.2 Aspiration des contenus gastrique et oesophagien

Le dosage des acides biliaires permet une mesure directe d'un composant de la bile. Le seuil au-delà duquel on parle de reflux biliaire pathologique est variable selon les études, allant de 200 $\mu\text{mol/l}$ à 1 mmol/l . En effet, le dosage des acides biliaires pose d'importants problèmes techniques qui peuvent accroître l'imprécision et les disparités. Il existe trois principales méthodes de dosage des acides biliaires. La technique de détection est une technique enzymatique utilisant la 3 α hydroxystéroïde-déshydrogénase, basée sur une réaction proportionnelle à la quantité d'acides biliaires. Cependant, il existe de nombreuses interférences possibles, en particulier avec les aliments, et cette technique ne permet pas de différencier les acides biliaires conjugués des non conjugués. Avec cette technique, les études trouvant une augmentation du reflux biliaire gastrique post prandial ont été critiquées à cause du manque de spécificité de cette technique en période post prandiale (Vaezi et al 1995). La spectrométrie de masse est une autre technique dont le principe est basé sur la séparation électrique ou magnétique des constituants et leur détermination quantitative avec un haut degré de sensibilité (2 $\mu\text{mol/l}$). Cependant, la contamination des acides biliaires peut bloquer leur détection et entraîner des faux négatifs. La dernière méthode repose sur l'utilisation de la chromatographie liquide, qui permet la séparation des composants d'une solution par adsorption sélective (Gotley et al 1991).

Les méthodes de recueil utilisées peuvent aussi être à l'origine de résultats contradictoires. Tout d'abord, la durée du recueil dépasse rarement 4 heures, et exclut fréquemment la période nocturne. L'aspiration du liquide gastrique discontinue peut entraîner une sous estimation du RDG, alors qu'une aspiration continue peut entraîner une sur-estimation du RDG (en l'augmentant par modification du gradient de pression induit par la vacuité gastrique) (Müller-Lissner et Fraass 1985). Ensuite, dans ces études, on suppose que la présence d'acides biliaires dans l'estomac est un bon marqueur de l'exposition oesophagienne au

contenu duodénal et donc au RDGO. Pourtant, seulement la moitié des épisodes de RDG dans l'antre arrivent dans le fundus, et une partie seulement de ce qui est présent dans le fundus remonte dans l'œsophage (Mattioli et al, 1990).

2.1.1.3 Scintigraphie biliaire

La scintigraphie biliaire reste une des méthodes de référence pour le diagnostic de RDG (Tollin et al, 1979). C'est une méthode non invasive, ne perturbant pas les mécanismes physiologiques du RDGO. Elle consiste à injecter par voie intraveineuse du ^{99m}Tc HIDA, qui est concentré et éliminé par le foie et conjugué à la bile, sans réabsorption significative ensuite. La radio activité émise est ensuite détectée par une gamma caméra, qui prend des acquisitions pendant 1 heure après l'injection. Un repas marqué par l' ^{111}In DTPA est ensuite ingéré afin de visualiser par scintigraphie l'aire gastrique. Plusieurs auteurs ont confirmé une corrélation significative entre les concentrations des acides biliaires intra gastriques et le degré de reflux biliaire mesuré (Eriksson et al 1988 ; Houghton et al 1986), avec cependant environ 20% de faux positifs et des résultats contradictoires entre diverses études (Drane et al 1987).

Les inconvénients de cette méthode sont l'utilisation de radio-isotopes, un temps d'examen court (ne prenant pas en compte la nature intermittente du reflux de bile), une mesure du reflux biliaire au mieux semi-quantitative (Drane et al 1987), des difficultés d'interprétation liées à l'interposition des aires intéressées par l'activité isotopique (interposition de l'intestin grêle sur l'estomac chez 36% des patients)(Vaezi et al 1995), et l'absence de caractérisation du reflux bilieux oesophagien.

2.1.1.4 La pHmétrie oesophagienne et/ou gastrique

Dans leur revue de la littérature, Vaezi et Richter (1995) ont analysé différentes études concernant le diagnostic du reflux duodéno-gastro-oesophagien par la méthode de pHmétrie. Le principe en serait qu'un reflux « alcalin », c'est à dire à un $\text{pH} > 7$, pourrait être dû à un reflux de bile. Ceci permettrait une étude du reflux biliaire prolongée, peu invasive, et ambulatoire. Initialement, plusieurs études ont suggéré un intérêt de la pHmétrie pour la détection du RDG. Deux études ont comparé la pHmétrie, l'une à la scintigraphie biliaire, l'autre à la mesure des acides biliaires par aspiration, et montraient une bonne corrélation entre la survenue d'épisodes acides alcalins et la présence de bile dans l'estomac. En particulier, Fuchs et al ont développé un score utilisant 16 paramètres, permettant de diagnostiquer le RDG de façon plus significative que la scintigraphie biliaire (Fuchs et al 1991). Cependant, à cause de la complexité de ce score, et de ses limites chez les patients ayant eu une gastrectomie partielle, sous traitement anti-sécrétoire ou ayant une sécrétion acide réduite, il n'a pas été utilisé en pratique clinique, ni par d'autres équipes (Stein et al 1999).

En ce qui concerne l'oesophage, la fiabilité de la pHmétrie a été évaluée sur des critères plus discutables. En effet, ces études ont comparé le reflux alcalin avec des symptômes et des lésions oesophagiennes endoscopiques, qui ne sont pas spécifiques du RDGO, et sans comparaison avec d'autres méthodes de mesure du RDGO. En réalité, de nombreuses publications ont nettement démontré le caractère non adapté de la pHmétrie dans l'évaluation du reflux biliaire duodéno-gastro-oesophagien. En effet, ces élévations du pH baptisées « reflux » seraient le plus souvent liées à la déglutition de salive, à certains aliments, à une infection oro-pharyngienne à l'origine d'une sécrétion muqueuse augmentée, ou à une accumulation de salive dans l'oesophage suite à une sténose sur oesophagite. Vaezi et al (1995) ont ainsi rapporté 5 études remettant en cause la pHmétrie. Ces études ont comparé la

pHmétrie œsophagienne aux aspirations biliaires et au Bilitec® sans trouver de corrélation entre les reflux « alcalins » et la présence de bilirubine dans l'œsophage. Une autre étude, ayant utilisé trois électrodes de pHmétrie, dans l'antre, le fundus et l'œsophage, réalisée sur 279 patients, a montré que 75% des épisodes d'alcalinisation de l'œsophage n'étaient pas retrouvés dans l'estomac (Vaezi et al 1995).

Depuis, l'utilisation du système de mesure par Bilitec® a permis de confirmer l'absence de corrélation entre les épisodes de reflux alcalins et les reflux de bile, que ce soit dans l'œsophage (Yumiba et al 2002; Kauer et al 1995 ; Vaezi et Richter 1996 ; Champion et al 1994) ou dans l'estomac (Just et al 1996 ; Mannifold et al 2001).

Le terme de reflux « alcalin » doit donc être oublié, car il ne correspond pas à un réel reflux de bile.

2.1.2 Bilitec®

2.1.2.1 Principe

Les nombreux biais des méthodes de mesure antérieures ont conduit à développer, en 1992, une technique basée sur l'usage de la détection par fibres optiques (Bilitec 2000®, Synectics Medical AB, Stockholm, Suede). Cette technique utilise les propriétés optiques de la bilirubine, qui est un des principaux pigments de la bile. Sa concentration y est de 20 à 800 mg/dl (0,34-13,68 mmol/l). Son pic d'absorption (densité optique) caractéristique se situe à environ 450nm. Le principe de base est donc qu'une absorbance détectée à 450 nm implique la présence de bilirubine au niveau de ce détecteur. Selon la loi de Beer, l'absorbance (A) correspond au logarithme du rapport entre l'intensité de la lumière transmise (I^0) à travers une solution contenant une substance absorbante et l'intensité de la lumière transmise (I) dans une solution en l'absence de substance absorbante.

Loi de Beer : $A = \log (I^0/I)$.

L'absorbance mesurée par Bilitec® est donc proportionnelle à la quantité de bilirubine contenue en solution, en l'absence d'autres substances pouvant interférer avec la longueur d'onde émise pour détecter la présence de bilirubine.

Une sonde est constituée d'une diode émettrice de 2 longueurs d'onde à 470 et 565 nm. (respectivement, source de mesure et source de référence), émises alternativement et successivement toutes les 4 s, de telle sorte qu'une diode émet de façon répétée toutes les 8 s. Une photodiode convertit ensuite la lumière en un signal électrique. Après amplification, ces signaux sont analysés par un programme sur ordinateur, qui calcule la différence des absorbances à 470 et 565 nm. Cette valeur est directement proportionnelle à la concentration de bilirubine dans l'échantillon concerné, et est donc corrélée au reflux de bile (Bechi et al 1993). Cette valeur est exprimée en unités d'absorbance (ua).

Les détecteurs sont situés au niveau de sondes, reliées par un système de fibres optiques souples à un boîtier portatif permettant l'enregistrement sur 24h. Ces sondes peuvent être placées dans l'œsophage et dans l'estomac. L'extrémité terminale de ces sondes est arrondie, en PVC, et reliée à la sonde par un support métallique. L'espace entre l'extrémité distale et le reste de la sonde est de 2 mm, et sa forme explique que des incarcérations alimentaires prolongées y soient possibles.

2.1.2.2 Fiabilité

Les études de validation du Bilitec 2000® de Vaezi et al (Vaezi et al 1994) et de Bechi et al (Bechi et al 1993) ont permis de valider la méthode de mesure par Bilitec®.

In vitro, l'absorbance mesurée par Bilitec® a été réalisée sur des solutions fabriquées artificiellement à partir de sels de bilirubine avec, d'une part, des concentrations allant de 1 à 120 $\mu\text{mol/l}$ à pH 1,5 et 7,5, et d'autre part, des solutions à 40 $\mu\text{mol/l}$ à des pH échelonnés de 1,5 à 7,5, toutes les 1 unités de pH. Ces mesures ont été comparées à celles obtenues par un

spectrophotomètre classique. Il existait une bonne corrélation entre les mesures données par Bilitec® et celles données par le spectrophotomètre classique. De plus, l'absorbance mesurée par Bilitec® était corrélée aux concentrations connues des solutions de sels de bilirubine. L'étude a aussi pris en compte la mesure d'échantillons de bile prélevée dans les canaux biliaires par endoscopie rétrograde, mis à des pH allant de 1,5 à 7,5. Les concentrations de bilirubine y étaient approximativement de 40µmol/l. Enfin, sur ces échantillons ont été réalisés des dosages des acides biliaires. Là encore, l'absorbance mesurée par Bilitec® était corrélée aux mesures données par le spectrophotomètre classique, ainsi qu'aux concentrations en acides biliaires mesurées par techniques enzymatiques.

In vivo, les résultats des mesures par Bilitec® montraient 93% de concordance pour la détection des reflux duodéno-gastriques avec les techniques de scintigraphie biliaire.

Cependant, à pH<3,5, l'absorbance mesurée par Bilitec® sous estimait d'environ 30% (Vaezi et al 1994) la concentration en acides biliaires. Ceci pourrait être dû à une augmentation de la dimérisation des pigments de bilirubine à pH acide, ces dimères ayant un pic d'absorbance à 400 nm et n'étant donc pas détectés par le Bilitec® (Stein et al 1999). Cuomo et al (2000) ont étudié dans quelle mesure la correction de la mesure de l'absorbance de bilirubine en fonction du pH intra-oesophagien affectait les résultats. Cette étude, réalisée chez des sujets sains et chez des sujets ayant une oesophagite, montrait peu d'incidence sur les résultats du Bilitec® oesophagien après correction selon le pH. Il ne serait donc pas nécessaire de tenir compte du pH pour interpréter l'absorbance obtenue par Bilitec® oesophagien. Dans l'estomac, aucune étude n'a évalué l'impact de cette sous estimation de l'absorbance mesurée par le Bilitec® à pH acide.

Il a aussi été montré qu'une bonne corrélation était notée d'une part entre la concentration de bilirubine et la concentration en enzymes pancréatiques dans le reflux, d'autre part entre la mesure de bilirubine par Bilitec® et la concentration en acides biliaires sur des solutions

obtenues par aspirations gastriques et duodénales, suggérant que la bilirubine est un bon marqueur du reflux duodéno-gastro-oesophagien (Stipa et al 1997).

Champion et al (1994) ont étudié la reproductibilité du Bilitec® dans l'oesophage chez 8 sujets, les 2 examens chez un même patient ayant été réalisés à moins de 2 semaines d'intervalle. Sept sur huit des patients montraient une variation du temps d'exposition oesophagienne à une absorbance supérieure ou égale à 0,14 ua inférieure à 50% entre les 2 examens. Chez le 8^{ème} sujet, il y avait une augmentation de son temps d'exposition oesophagien à la bilirubine passant de 4,5 à 79,4%, mais parallèlement, le temps de pH<4 passait de 4,9% à 15,4%. Fein et al (1996) ont étudié la reproductibilité du Bilitec® dans l'estomac, chez 8 volontaires sains. Sur 7 de ces 8 enregistrements doubles, la reproductibilité était acceptable, les 7 sujets restant à des temps d'exposition gastrique à la bilirubine inférieurs au 95^{ème} percentile du premier examen entre le 1^{er} et le 2^{ème} examen. Cependant, les variations étaient > 50% pour 7 examens sur 8, ce qui a conduit à penser que, dans l'estomac, il existait des variations individuelles d'un jour à l'autre montrant la nature semi-quantitative du RDG. Cette donnée a été confirmée par Mannifold et al (2001), dont l'équipe a noté une bonne corrélation entre deux enregistrements par Bilitec® réalisés à 1 jour d'intervalle chez 11 volontaires sains, avec cependant une variabilité importante d'un jour à l'autre.

2.1.2.3 Limites

Les problèmes liés au Bilitec® sont principalement le risque de faux positifs (Vaezi et al 1994). En effet, certaines substances peuvent interférer avec le faisceau lumineux émis par la diode du Bilitec®, car celle-ci enregistre de façon non discriminative toute substance dont l'absorption se situe aux alentours de 470nm. Ces substances peuvent être du sang, des porphyrines, des caroténoïdes, de la riboflavine, et toute une variété de produits alimentaires,

Tableau 1 : Absorbances in vitro de liquides et d'aliments (1g immergé dans 40 ml d'eau) mesurées dans des récipients à l'abri de la lumière. D'après Fein et al (1996).

	valeurs d'absorbance
Liquides	
Eau minérale	0
Jus de pomme	0,05
Jus d'orange	0,25
Thé	0,15
Café	>1
Café décaféiné	>1
Coca cola	0,25
Autres	
Patates	0
Ketchup	0,18
Œufs	0,18
Viande rouge	0,09
Chocolat	0,12

comme les tomates, les carottes, les bananes, les betteraves, le parmesan (le tableau 1 décrit l'absorbance naturelle à 465 nm de certains aliments). De plus, les aliments solides peuvent boucher la diode, ceci se traduisant par des données ininterprétables. Pour ces raisons, des repas standardisés, à base d'alimentation liquide, à pH neutre (5 à 7), et en dehors des échelles d'absorbance de la bilirubine, ont été proposés comme alimentation exclusive durant les enregistrements par Bilitec®.

2.1.2.4 Normes

Champion et al (Champion et al 1994) et Bechi et al (Bechi et al 1993) ont déterminé une valeur seuil de densité optique au dessus de laquelle un reflux de bilirubine authentique était identifié de façon certaine (études sur respectivement 63 et 49 échantillons de bile, comparativement à un dosage des acides biliaires par technique enzymatique Assay réalisé sur des échantillons gastriques prélevés à jeûn). Cette valeur seuil était de 0,14 ua, en dessous de laquelle les valeurs mesurées pouvaient être des artéfacts liés au contenu gastrique (particules en suspension, mucus).

Plusieurs études, résumées dans le tableau 2, ont déterminé les temps d'exposition (en pourcentages du temps total) de l'œsophage à une absorbance supérieure ou égale à 0,14 ua chez des sujets sains.

En ce qui concerne les normes de l'exposition gastrique à la bilirubine, aucune étude n'a clairement tranché la question. En effet, si le temps d'exposition à la bilirubine est logiquement plus élevé dans l'estomac que dans l'œsophage, la valeur seuil d'absorbance à utiliser n'est pas définie. Les valeurs de détection de 0,14 et de 0,25 ua ont été proposées pour la mesure du RDG. Le tableau 3 résume les principales études évaluant l'exposition gastrique à la bilirubine chez des sujets sains.

Tableau 2 : Temps d'exposition oesophagienne à la bilirubine (absorbance $\geq 0,14$ ua, sauf * : seuil utilisé à 0,20 ua), chez des sujets sains, avec nombre de sujets inclus dans plusieurs études de la littérature. Les temps d'exposition sont exprimés en pourcentage du temps total d'enregistrement de l'absorbance oesophagienne.

Auteur	Taille échantillon	Seuil d'exposition pathologique dans l'œsophage
Vaezi - 1996	20	>1,8%
Cuomo - 2000	NP	>9,6%
Koek - 1998	NP	>4,5%
Kauer - 1995 *	25	> 2,9%
Choon Sang Bhang 1998	6	>4%
Fein - 1998	25	>11,8%
Champion - 1994	12	Non définie médiane : 2%
Martinez De Haro 2001	15	Non définie médiane : 0,4% (0-9,6%)
Gamaury -1995	8	Non définie médiane : 13,5% (0,2-26,9)

NP : Donnée non précisée.

Manifold et al (Manifold et al 2001) ont étudié la reproductibilité de l'absorbance pour la bilirubine du système Bilitec® dans l'estomac chez 12 volontaires sains. Les médianes d'exposition à la bilirubine dans l'estomac étaient de 20,6% (0,4-39,2) pour une absorbance seuil à 0,14 ua, et de 7,7% (0-45,1) pour une absorbance seuil à 0,25 ua. Les valeurs qu'ils obtiennent sont similaires à celles obtenues par d'autres groupes (Fein et al 1996 ; Byrne et al 1997 ; Romagnoli et al 1999). Ces résultats étaient reproductibles chez un même patient, malgré de petites variations d'un jour à l'autre chez quelques sujets, reflétant la nature semi-quantitative du reflux duodéno-gastrique (RDG) déterminé par la méthode du Bilitec®. Pour cette équipe, et vu la concordance des résultats entre les différents centres, il ne paraissait pas utile de changer cette valeur seuil de 0,14 à 0,25 ua, ce d'autant plus que cela rendrait plus difficile la comparaison des études entre elles. En opposition, Fein et al (1996) préféraient l'utilisation du seuil de 0,25 ua comme valeur seuil dans l'estomac pour les raisons suivantes : les 95^e percentiles du temps d'exposition gastrique à la bilirubine, lorsque l'on considérait un seuil de 0,14 ua, se situent entre 40 et 60% du temps total d'enregistrement en moyenne, avec des valeurs atteignant 89% en position couchée, permettant difficilement d'identifier correctement les reflueurs pathologiques. A 0,25 ua, ces valeurs redescendent respectivement à 20-25% et 37,6%. De plus, l'utilisation d'un seuil à 0,25 ua permettrait un régime alimentaire plus large, ce qui améliorerait la compliance à l'examen. Enfin, cette équipe dit avoir relevé des absorbances entre 0,14 et 0,25 ua sur des échantillons d'aspirations gastriques sans présence de bilirubine dans l'échantillon (étude non publiée), et de ce fait, entre 0,14 et 0,25 ua, les mesures relevées par Bilitec® seraient caduques. Sur ce dernier point, aucune autre équipe n'a trouvé de résultats similaires.

Tableau 3 : pourcentages des temps d'exposition gastrique à la bilirubine dans différentes études, en fonction de la valeur seuil d'absorbance choisie, obtenus par Bilitec® chez des volontaires sains.

Etude	Taille de l'échantillon	Valeur d'absorbance	Résultats	
			Médiane (extrêmes)	95e percentile
Fein Dig Dis Sci, 2002	41	0,25	4,3	24,8
Manifold 2001, Dig Dis Sci	12	0,14	20,6 (,4-39,2)	NP
		0,25	7,7 (0-45,1)	NP
Manifold 2000, AJG	11	0,14	20,5 (5,2-33,3)	NP
Romagnoli 1999, Surg	25	0,14	17,7	60,7
		0,25	2	22,9
Byrne 1997 Gut	43	0,14	NP	40,5
		0,25	NP	20,9
Fein 1996 Dig Dis Sci	24	0,14	21,8	61,9
		0,25	1,45	28,2
Gamaury 1995 GCB	12	0,14	25,3 (6,7-63,4)	41,1
		0,2	8,2 (1,2-30,6)	16,4

NP : Données non précisées

2.2 ROLE PATHOGENE DU REFLUX DUODENO-GASTRO-OESOPHAGIEN

2.2.1 **Composition du reflux duodéno-gastro-oesophagien et rôle pathogène in vitro**

Le contenu duodénal comprend la bile et les enzymes pancréatiques, principalement la trypsine.

2.2.1.1 **Bile**

La bile contient des électrolytes, des lipides, des acides aminés, des protéines et des pigments biliaires, mais le composant le plus important en masse est représenté par les acides biliaires (AB). Les AB sont conjugués dans l'hépatocyte par liaison à un peptide, soit la glycine, soit la taurine, avant leur excrétion. Bien que la conjugaison à la taurine soit la voie préférentielle, la glycine, plus abondante, est présente sous forme conjuguée 2 à 4 fois plus que la taurine conjuguée. La conjugaison altère la perméabilité lipidique et confère une résistance à la précipitation acide. La résistance à l'acide des AB est expliquée par le pKa de l'AB. Quand le pH est inférieur au pKa de l'AB, celui-ci précipite, formant un cristal physiologique inactif. Comme le pKa d'un ion est dépendant de plusieurs facteurs, dont sa concentration, les AB non conjugués précipitent à un pH approximativement de 7, les AB glycoconjugués à un pH d'environ 4, alors que les acides biliaires tauroconjugués restent en solution à pH = 2. Les acides biliaires sécrétés dans le duodénum sont conjugués, mais il existe des AB non conjugués dans l'estomac achlorhydrique quand les bactéries (Bactéroïdes, clostridium, lactobacilles) sont capables de déconjuguer les AB, lorsqu'elles colonisent la muqueuse gastrique.

Les AB peuvent théoriquement entraîner des lésions muqueuses par deux mécanismes :

- 1- Les propriétés détergentes des AB peuvent déstabiliser les membranes et augmenter la perméabilité, rompre l'homéostasie cellulaire et potentiellement entrainer la mort cellulaire.
- 2- Les AB peuvent avoir un effet cytotoxique direct à travers l'absorption cellulaire, dépendante de l'ionisation des AB, de leur polarité et du degré de solubilité des lipides. Ce dernier mécanisme semble le plus important. On peut supposer que c'est à cause de leur résistance à la précipitation que les AB conjugués sont caustiques à la fois en milieu acide et alcalin. Dans certaines conditions expérimentales, des études ont montré que les AB conjugués étaient toxiques en milieu acide (Salo et al, 1983) mais avaient peu d'effet en milieu alcalin. Ceci pourrait être attribué à d'autres propriétés chimiques comme la solubilité des lipides et le degré d'ionisation. A l'inverse, Armstrong et al (1994) ont montré que les AB produisaient des lésions plus sévères à pH neutre qu'à pH acide, à concentration équivalente. La discordance avec les résultats précédents pourrait être liée à l'utilisation de concentrations supérieures en milieu acide, ou de pH très acides (<1) suffisants à eux seuls pour léser la muqueuse gastrique.

2.2.1.2 Trypsine et lysolécithine

La trypsine est une enzyme protéolytique sécrétée par le pancréas et présente dans le liquide duodéal (concentrations allant jusqu'à 0,4 mg/ml). Le pH optimal pour l'action de la trypsine est de 7 à 9 et ses effets nocifs sur la muqueuse oesophagienne en solution neutre ont été montrés chez le lapin. Au niveau de la muqueuse gastrique, il n'a pas été retrouvé de toxicité significative de la trypsine chez le rat (Vaezi et al 1995).

Ainsi les lésions oesophagiennes à pH alcalin seraient dues aux AB non conjugués et à la trypsine.

La lysolécithine et la lécithine sont en quantités équimolaires dans le liquide duodéal. La lysolécithine est produite par l'action de la phospholipase A sur la lécithine biliaire. Elle peut entraîner des lésions muqueuses (lapin) en présence d'HCl.

2.2.1.3 Interactions entre les AB, la trypsine, et le contenu gastrique

Les AB, en fonction de leur état de conjugaison, ont des propriétés synergiques ou inhibitrices avec la trypsine et la pepsine. Des études sur matériel animal ont permis de montrer qu'il existait une synergie entre l'HCl et la pepsine, autant qu'entre l'HCl, les AB conjugués et la lysolécithine, pour causer des lésions de la muqueuse oesophagienne. De façon similaire, les AB non conjugués augmentent les effets délétères muqueux de la trypsine à pH=7. L'HCl est inhibiteur de l'effet lésionnel de la trypsine et des acides biliaires non conjugués, et les AB conjugués diminuent l'effet délétère de la pepsine à pH acide (Vaezi et Richter 1999).

Cependant, il faut rester prudent dans l'extrapolation de ces données obtenues in vitro sur des muqueuses d'animaux. En effet, les études expérimentales animales ont utilisé des AB à des concentrations allant de 1 à 20 mM, ce qui est beaucoup plus élevé que les concentrations trouvées dans les aspirations gastriques humaines (0 -1 mM). Une seule étude a été réalisée in vitro en utilisant des concentrations en AB < 1mM, et elle ne montrait pas de différence entre les lésions créées par l'HCl seul ou en association avec de l'acide taurocholique (0,1mM). (Vaezi et al 1995).

2.2.1.4 Composants mutagènes et carcinogènes

Plusieurs études, rapportées par Byrne et al (1999) ont fait penser que la bile pouvait endommager de façon directe l'ADN, y provoquant des mutations potentiellement

carcinogènes. In vitro, la mise en présence d'acides biliaires avec des cellules (cellules coliques, cellules mammaliennes) provoquaient des altérations de la chromatine et des brins d'ADN (par la formation de liaisons entre les brins d'ADN). Ces altérations, associées à un index de prolifération muqueuse élevé dû aux lésions muqueuses chimiquement induites et répétées du RDGO, pourraient être à l'origine d'une transformation cancéreuse des cellules exposées. Il n'a cependant pas été prouvé que les altérations chromosomiques connues pour intervenir dans le processus de cancérisation (mutation du gène codant pour la protéine p53, perte du chromosome Y...) soient directement liées au RDGO.

Le composant carcinogène contenu dans les acides biliaires n'est actuellement pas connu. Des expériences in vitro ont montré une augmentation des liaisons entre les brins d'ADN et donc d'altérations du matériel génétique si l'on exposait des cellules à de la bile prélevée chez des sujets atteints de polypose adénomateuse familiale par rapport à celle prélevée chez des sujets sains (Byrne et al 1999). La composition de ces deux types de bile, en chromatographie liquide de haute précision, ne montrait pas de différences significatives, suggérant que le composé carcinogène était présent dans les deux types de bile, mais à des concentrations différentes, sans que l'on ait pu déterminer sa nature. Il serait cependant présent chez tous les individus, mais en quantités variables, exposant chaque sujet à un risque de cancer plus ou moins important des muqueuses exposées à la bile. Fein et al (2000) ont recherché la présence d'un carcinogène, le N-nitroso amide, résultant d'une réaction entre les AB et des nitrites, et qui était le carcinogène le plus suspect au niveau de l'oesophage. La présence de celui-ci n'a pu être démontrée, et, pour cette équipe, il semblerait donc que le potentiel mutagène du contenu duodéal sur la muqueuse oesophagienne soit lié à une simple inflammation chronique, sans intervention d'un produit génotoxique.

2.2.2 Pathologies gastriques ou oesophagiennes où le rôle du reflux duodéno-gastro-oesophagien est évoqué

2.2.2.1 L'ulcère gastrique, la gastrite « de reflux », et l'adénocarcinome gastrique

Depuis la découverte d'*Helicobacter Pylori*, l'implication du RDG dans la genèse de lésions gastriques a été remise en cause.

De nombreuses études (Gamaury, 1995) réalisées entre 1980 et 1990 étaient en faveur de l'absence de corrélation entre le RDG et l'ulcère gastrique. La plupart des études utilisant le dosage des acides biliaires gastriques (4 études sur 5) montraient l'absence de corrélation significative entre le RDG et l'ulcère gastrique, et une seule de ces études montrait une corrélation. Une autre étude montrait une corrélation entre le RDG et l'ulcère gastrique, mais elle utilisait une électrode sélective au sodium, méthode peu spécifique de détection du reflux duodéno-gastrique (Smythe et al, 1992). En fait, beaucoup de ces études étaient limitées par les nombreux défauts que présentaient chaque technique de détection du contenu duodénal dans l'estomac. Kawai et al (2001) se sont intéressés au lien entre *Helicobacter Pylori* (HP), les concentrations intra-gastriques en HCl et en acides biliaires (mesurées sur des échantillons recueillis par aspiration gastrique), et la pathologie ulcéreuse gastrique. In vitro, les acides biliaires inhibent la croissance d'HP, et l'apparition d'un reflux duodéno-gastrique provoqué par une gastrectomie partielle semble conduire à une disparition d'HP dans l'estomac restant. Leurs résultats laissaient supposer que les AB gastriques pouvaient inhiber la croissance d'HP aux premiers stades de l'infection, mais avaient peu d'effet sur l'ulcère gastrique une fois que l'infection par HP était établie. De plus, la concentration en AB augmente avec l'élévation de l'acidité gastrique (en raison de l'augmentation de la solubilité des acides biliaires à pH acide), et constituerait donc une défense contre HP.

Au total, non seulement les AB et le reflux duodénal, sur un estomac ayant une sécrétion acide conservée, n'ont pas de rôle dans la genèse de l'ulcère gastrique, mais ils pourraient même avoir un rôle protecteur par l'intermédiaire de l'inhibition d'HP.

La gastrite de reflux, ou gastrite alcaline post-opératoire, constitue un syndrome clinique, décrit dans un premier temps chez des gastrectomisés partiels, associant des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements bilieux. Chez ces patients, le RDG serait provoqué par la destruction de la région antro-pylorique et des modifications de l'innervation et de la motilité régionale. Des études ont trouvé que 10% des patients ayant subi une gastrectomie de type Billroth I ou II avaient des symptômes attribués à un RDG (Vaezi et al 1996). Cependant, la réalité de cette gastrite est difficile à affirmer. On a noté l'absence de RDG augmenté chez des patients symptomatiques par rapport à des patients non symptomatiques. Ni la lésocytine, ni les AB n'avaient été étudiés spécifiquement dans leur capacité à reproduire une gastrite similaire à celle des patients gastrectomisés, et la relation entre le RDG et les composants symptomatiques du syndrome n'a pu être affirmée de façon univoque (Gamaury 1995). Enfin, ces symptômes ont été attribués au RDG en supposant que l'acidité gastrique était significativement réduite par la gastrectomie ; pourtant, même en l'absence de lésions induites par ce reflux, ces symptômes peuvent être trouvés chez des patients ayant un reflux biliaire isolé, mais sont plus souvent décrits en cas de reflux mixte acide et gastrique chez des patients ayant eu une gastrectomie partielle (Vaezi et Richter 1997).

Par ailleurs, des gastrites histologiquement décelables liées au reflux duodénal dans l'estomac ont aussi été décrites (Dixon 2002 et 2001, Sobala 1993) chez des patients non gastrectomisés. Ces gastrites sont caractérisées par un œdème et une métaplasie intestinale gastriques prédominant sur les autres lésions histologiques. Ces changements pourraient être

des facteurs favorisants de carcinogénèse. De plus, Nakamura et al (2001) ont montré qu'une métaplasie intestinale marquée dans l'estomac était significativement associée à des concentrations acides et biliaires gastriques élevées, sans sur-représentation des patients infectés par HP dans le groupe des patients avec métaplasie intestinale par rapport aux sujets contrôles.

On pourrait en déduire que le reflux duodéno-gastrique est impliqué dans la genèse de carcinomes gastriques. Cela n'a pas été prouvé formellement pour le moment. Quelques équipes ont suggéré, par des études sur le rat (dont l'équipe de Miwa et al 1992) que le reflux duodéno-gastrique pouvait, en soi, induire des carcinomes gastriques. Il a aussi été possible d'induire des cancers gastriques, chez le rat, suite à un reflux duodéno-gastrique, sans chirurgie gastrique préalable. Dans une revue de la littérature, Byrne et al (1999) ont rappelé que des études de cohortes avaient permis de noter une augmentation du risque de cancer gastrique (adénocarcinome) après une résection de l'estomac distal (avec un risque relatif augmenté de 2 à 2,5, après 5 à 15 ans d'évolution). Il est probable que ce risque sur-élevé soit lié au reflux duodéno-gastrique excessif après chirurgie, car l'incidence de greffe carcinomateuse du moignon gastrique est plus élevée dans le Billroth II (anastomose gastro-jéjunale réunissant le moignon restant de l'estomac à la première anse jéjunale) que dans le Billroth I (anastomose gastro-duodénale, qui rétablit le circuit digestif normal), et la plupart de ces greffes carcinomateuses sont situées près de l'anastomose (Miwa 1995). Cependant, ces études de cohorte étaient rétrospectives, portant sur 10 à 20 ans, et conduites chez des patients opérés pour ulcère gastrique ou duodéal. Les facteurs à l'origine de cette pathologie ulcéreuse (infection par HP principalement) sont eux-mêmes carcinogènes, et l'augmentation du risque relatif de cancer gastrique à terme est probablement multifactorielle. In vivo, Dixon et al ont trouvé une corrélation significative entre la métaplasie intestinale du cardia de

l'estomac, du fundus, et la présence d'un reflux biliaire. En considérant que la métaplasie intestinale au niveau du cardia est un état pré-cancéreux, le reflux biliaire gastrique est considéré comme potentiellement à l'origine de cancer dans cette région (Dixon et al, 2002).

2.2.2.2 Le syndrome « post-cholécystectomie »

La cholécystectomie est une opération très fréquente, permettant souvent la disparition des symptômes ayant motivé son indication. Cependant, une minorité de patient se plaint, après chirurgie, de l'absence de disparition des symptômes, ou de l'apparition de nouveaux symptômes à type de nausées, de vomissements et de douleurs épigastriques. Ce syndrome apparaît, selon les séries chez 2,6 à 47% des malades opérés (Manifold, 2000). Une des hypothèses proposées pour expliquer ce syndrome était que la disparition du réservoir biliaire entraînait un changement de la libération de bile dans le duodénum, potentiellement à l'origine d'une augmentation du reflux de bile dans l'estomac. Les données de la littérature sont contradictoires. Fein et al (2002) trouvaient une augmentation du RDG chez les patients ayant eu une cholécystectomie (sur 25 patients) par rapport aux sujets contrôles, et de façon plus importante chez ceux présentant des symptômes à type de douleurs épigastriques et vomissements, sans que ces symptômes ne soient corrélés aux épisodes de RDG pendant l'enregistrement par Bilitec®, ni que ces patients n'aient de lésions gastriques ou oesophagiennes en endoscopie. De leur côté, Mannifold et al n'ont pas noté de reflux duodéno-gastrique augmenté chez les patients symptomatiques, les patients ayant un reflux duodéno-gastrique supérieur aux volontaires sains étaient les patients opérés asymptomatiques (sur 17 sujets) (Manifold et al, 2000). Il ne semble donc pas que le syndrome « post-cholécystectomie » soit lié à l'apparition d'un reflux duodéno-gastrique symptomatique ou à l'origine de lésions muqueuses importantes. La taille des échantillons de patients, chez qui le RDG a été évalué par Bilitec®, est cependant trop faible pour pouvoir l'affirmer.

2.2.2.3 L'oesophagite, l'endobrachyoesophage et ses complications

Les agents nocifs responsables de lésions de l'oesophage ont deux origines possibles : l'estomac et le duodénum. La part relative de ces deux agents dans l'apparition de lésions oesophagienne reste mal connue. Il n'y a aucun doute quant à la responsabilité de l'acide gastrique et de la pepsine dans la formation de ces lésions. La part attribuable au reflux biliaire a évolué ces dernières années, depuis l'apparition du Bilitec®. L'utilisation de cette nouvelle technique a permis de montrer plusieurs choses :

- les reflux de bilirubine surviennent le plus souvent à pH acide (<4) (Champion et al, 1994 ; Nehra et al, 1999 ; Vaezi et Richter 1996) .

- lorsque le patient a un estomac conservé ou réduit par chirurgie mais avec une partie conservée (gastrectomie des 2/3 le plus souvent), seul le reflux mixte (acide et biliaire) ou acide seul entraîne des lésions de la muqueuse oesophagienne. Le reflux biliaire oesophagien seul entraîne au pire des symptômes à type de douleurs abdominales et vomissements bilieux. De plus, l'aggravation du reflux mixte est associée à une aggravation des lésions oesophagiennes, avec une séquence oesophagite – EBO simple - EBO compliqué (sténose, ulcération, dysplasie) proportionnelle à l'exposition oesophagienne au reflux mixte (Vaezi et al 1995, 1996, et 1997 ; Csendes et al 2002; Champion et al 1994 ; Demedts et al 1998; Cuomo et al, 2000, Nehra et al 1999). Enfin, une équipe a noté que les patients ayant une métaplasie intestinale localisée uniquement dans la zone jonctionnelle entre l'oesophage et l'estomac, au niveau du cardia, avaient une exposition au reflux mixte supérieure à celle des volontaires sains et des patients avec oesophagite, mais inférieure à celle des patients ayant un authentique EBO, visible en endoscopie, suggérant que le reflux mixte est en partie à l'origine de l'extension de la métaplasie intestinale dans l'oesophage (Csendès et al 2002).

- En l'absence d'acidité gastrique, que ce soit suite à une gastrectomie totale (Yumiba et al 2002), chez des patients ayant une gastrite atrophique complète avec achlorhydrie (Farivar 1998), ou chez des patients ayant une suppression de la sécrétion acide médicamenteuse (Wilmer et al 1999), des oesophagites et des EBO ont été décrits. Takeyoshi, sur 30 patients ayant eu une gastrectomie totale, a trouvé 7 de ces patients ayant une oesophagite, la pHmétrie confirmant l'absence de reflux acide concomitant. L'exposition à la bilirubine, mesurée par la méthode de Bilitec®, était franchement anormale, supérieure à 50% du temps de mesure dans l'œsophage. Les auteurs en ont conclu que les composants du liquide duodéal pouvaient, seuls, être à l'origine de lésions oesophagiennes, mais le reflux duodéal doit être important pour occasionner des lésions de l'épithélium oesophagien.

2.3 ASPECTS THERAPEUTIQUES

2.3.1 **Traitement médical**

Les traitements anti-sécrétoires permettent la cicatrisation de la majorité des oesophagites. Atwood et al (1993) ont suggéré qu'une suppression de la sécrétion acide prolongée chez des patients ayant une oesophagite sévère ou un EBO pourrait entraîner ou favoriser un RDGO, causant des lésions muqueuses dont la progression de l'EBO et sa transformation néoplasique. Cette affirmation était basée sur des études animales isolées et des rapports de cas cliniques provenant de cette équipe. Cette équipe privilégiait donc un traitement chirurgical du RDGO de peur de l'aggraver avec un traitement médical anti-sécrétoire.

Cependant, la validité de ces rapports était discutable, car l'association entre le RDG et les cas d'EBO et d'adénocarcinome oesophagien reposaient sur une pHmétrie avec mesure du reflux alcalin (Vaezi et al 1995). Actuellement, la revue de la littérature montre qu'un traitement médical est privilégié en première intention dans le traitement du RDGO. Plusieurs études sur modèles animaux et chez les humains ont montré que le RDG, en l'absence d'acidité, n'occasionnait souvent aucun dommage pour la muqueuse oesophagienne. De plus, plusieurs études ont montré l'efficacité de ces traitements médicaux.

Champion et al (1994) ont trouvé, chez 9 patients ayant une oesophagite (n=3) ou un EBO (n=6) une diminution importante chez tous ces patients du DGR (mesuré par Bilitec® oesophagien) et de l'acidité gastrique après un traitement de 2 semaines par oméprazole 20 mg x 2/jour. Cet effet a été retrouvé par l'équipe de Marshall et al (1998), qui ont traité par oméprazole 20 mg x 2/j 23 patients ayant un EBO, pendant 6 à 10 semaines. Ceux-ci ont montré une diminution significative de l'exposition au reflux biliaire et au reflux acide, dans l'oesophage et dans l'estomac (mesurés par Bilitec® et pHmétrie). L'effet supposé des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) pour réduire le RDGO serait secondaire à la réduction du volume des sécrétions gastriques (l'oméprazole à 40 mg /j diminue de 40% les sécrétions

acides gastriques), avec moins de liquide présent dans l'estomac pour se mélanger et refluer ensuite dans l'œsophage avec le liquide duodénal .

Un prokinétique, le cisapride (Prepulsid®), a été testée par Vaezi et al (1996) chez 10 sujets ayant eu une gastrectomie partielle dans une étude randomisée en double aveugle de cette molécule versus placebo. Les résultats subjectifs (évolution des symptômes : douleurs abdominales, régurgitations et éructations) et objectifs (Bilitec® oesophagien) montraient une diminution importante du RDGO chez les patients sous cisapride (amélioration des symptômes chez 70% des patients sous cisapride contre 10% des patients sous placebo ; diminution supérieure à 50% du temps d'exposition à la bilirubine dans l'œsophage chez les patients sous cisapride, diminution significativement supérieure à celle du groupe placebo). Enfin, cette réponse persistait pendant au moins quatre mois de suivi. Le mécanisme d'action de cette molécule peut être lié à l'augmentation du tonus du sphincter inférieur de l'œsophage, l'augmentation du péristaltisme oesophagien et l'accélération de la vidange gastrique, l'amélioration de la motilité et de la coordination gastro-duodénale, le tout permettant de diminuer le temps d'exposition du reflux duodénal au niveau des muqueuses oesophagiennes et gastriques. Il est à noter que Vaezi et al ont testé le cisapride sur des patients ayant eu une gastrectomie partielle, mais qu'une autre équipe avait trouvé un effet identique chez des sujets à estomac conservé (Testoni et al 1990).

Les différents auteurs ont donc actuellement tendance à préférer un traitement par IPP ou par pro-kinétiques en cas de RDGO, en première intention.

Les autres traitements proposés, comme les anti-acides, les anti-H₂, les absorbants de sels biliaires, et les agents cytoprotecteurs, avaient des résultats variables, et beaucoup d'études ne parvenaient pas à mettre en évidence de différence significative dans l'amélioration des symptômes (Vaezi et al 1996).

2.3.2 Traitement chirurgical

Plusieurs techniques chirurgicales de traitement du RDG ont été proposées.

L'anastomose en Y de Roux est une technique de diversion duodénale consistant à anastomoser l'extrémité distale de l'anse afférente au jéjunum, à 40 cm au moins de la gastroentéro-anastomose. Ce traitement a été évalué par rapport à l'amélioration clinique apportée depuis de nombreuses années. Cependant, peu d'études s'appuient sur des critères objectifs (mesure du reflux duodéno-gastrique). Cette technique semble avoir une efficacité importante sur les symptômes, mais aussi sur la régression des lésions endoscopiques, avec cependant moins d'efficacité, la régression étant souvent seulement partielle (Collard et Romagnoli 2000 ; Bonavina et al 1999). Cependant, cette technique présente l'inconvénient d'exposer le patient à un retard de la vidange gastrique plus ou moins prononcé (syndrome de l'estomac de stase), ainsi qu'à une morbidité et une mortalité post opératoires non négligeables. Ainsi, Mc Alhany et al ont réexaminé 22 patients en moyenne 11,6 ans après une gastro-jéjunostomie en Y de Roux. L'évaluation a été réalisée par la recherche de symptômes évocateurs de RDG, et, en cas de symptômes, par endoscopie. Tous ces patients présentaient une amélioration franche des symptômes, cependant, 8 de ces patients avaient eu une complication post opératoire (36%), et 7 (27%) avaient développé un syndrome d'estomac de stase (Mc Alhany et al 1994). Il est aussi à noter que, dans cette boucle jéjunale, à l'abouchement au niveau de l'estomac, Collard et al (2000) ont noté la présence de bile (par Bilitec) chez 41% des patients, montrant que cette chirurgie ne permettait pas de prévenir chez tous les patients un reflux de bile. Cependant, cette exposition à la bilirubine était asymptomatique, et chez la plupart de ces patients, le temps d'exposition à la bilirubine dans la boucle jéjunale restait similaire à l'exposition gastrique de sujets sains.

Pour éviter ces effets secondaires, il a été proposé une chirurgie appelée diversion biliaire, qui peut être pratiquée pour la correction du RDG symptomatique « primitif », ou pour éviter

un RDG suite à une chirurgie gastro-duodénale. Cette technique consiste à anastomoser le canal cholédoque sur une boucle jéjunale isolée et ré-anastomosée au jéjunum, à au moins 45 cm de l'angle de Treitz (figure 3). On manque de recul, cependant l'amélioration des symptômes est identique à court terme à l'anastomose en Y de Roux, mais il y a une diminution des complications post opératoires, pas d'effet sur la vidange gastrique, et pas de décès à long terme dus à des problèmes gastro-intestinaux ou à une malnutrition (Madura et Grosfeld 2000).

Malgré tout, ces techniques semblent être essentiellement préventives, avant l'apparition de lésions graves. En effet, une fois un EBO installé, les techniques de diversions biliaires ne permettent pas de faire diminuer l'incidence de survenue d'adénocarcinome (Byrne et al, 1999), probablement parce que, au moment de l'opération, les événements cellulaires ou moléculaires conduisant au développement éventuel d'une néoplasie se sont déjà produits.

L'autre grand type de technique chirurgicale proposée est la réparation du SIO, soit par fundoplicature de Nissen, soit par gastropexie postérieure. Dans le reflux gastro-oesophagien, cette technique présente une efficacité d'environ 90%. Cependant, Csendès et al (1998), ont suivi 152 patients ayant eu ces types de chirurgie en raison d'un EBO, sur 100 mois. Leur étude trouvait les résultats suivant : 54% (EBO non compliqué) à 64% (EBO compliqué) d'échec, en raison de la persistance d'un RDGO mixte (acide et biliaire), authentifiés par pHmétrie et Bilitec®, avec même découverte de 15 dysplasies de bas grade et de 4 adénocarcinomes oesophagiens, à plus de 8 ans de suivi. Les auteurs notent que le reflux réapparaît souvent un à deux ans après la chirurgie anti-reflux, et proposent, pour les patients porteurs d'EBO, si une option chirurgicale est envisagée, de s'orienter vers des techniques plus lourdes comme la diversion duodénale.

Figure 3 : Exemples de techniques chirurgicales proposées pour la prévention ou le traitement du reflux duodéno-gastrique.

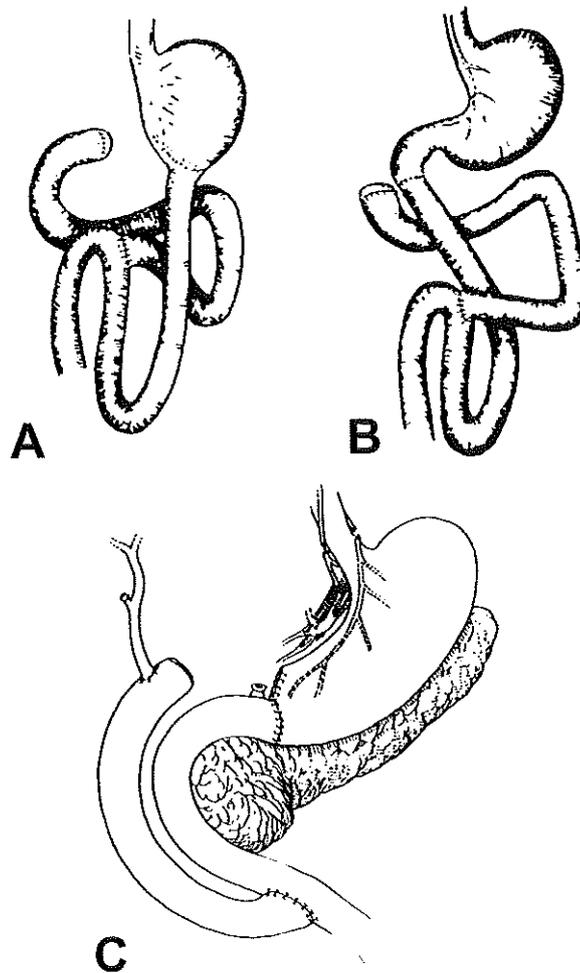
A : Gastro-jéjunostomie avec montage en Y-de-Roux, sur une gastrectomie de type Billroth I.

B : Duodéno-jéjunostomie suprapapillaire (ou switch duodénal).

C : Diversion biliaire.

A et B reproduits d'après *Klinger et al*, in *Indications, Technical Modalities and Results of the duodenal Switch Operation for Pathologic Duodenogastric Reflux*, *Hepatogastroenterology* 1999; 46:97-102.

C reproduit d'après *Madura et al*, in *A New Method to prevent Enterogastric Reflux and Reverse the Roux Stasis Syndrome*, *Arch Surg* 1997; 32:245-249.



**MESURE DU REFLUX GASTRO-
OESOPHAGIEN DE BILIRUBINE :
EVALUATION PAR LA METHODE DU
BILITEC®**

3 MATERIELS ET METHODES

3.1 Conduite générale de l'étude

Cette étude rétrospective a porté sur cent enregistrements de l'exposition oesophagienne à la bilirubine effectués par la technique de Bilitec®. Ces enregistrements ont été réalisés de façon consécutive entre 1994 et 2002, dans le service des explorations fonctionnelles du CHU de Nantes. Parmi ces 100 enregistrements Bilitec®, 97 d'entre eux avaient également eu un enregistrement gastrique de l'exposition à la bilirubine.

Pour chacun des enregistrements ont été notés le traitement en cours, le contexte clinique de demande d'examen recueilli systématiquement avant chaque enregistrement, les antécédents, en particulier bilio-digestifs. Chaque fois que cela était possible, les résultats des autres explorations du tractif digestif haut ont été recherchés, et notamment ceux de la pHmétrie oesophagienne et de l'endoscopie oeso-gastro-duodénale.

3.2 Enregistrement de l'absorbance de la bilirubine

L'exposition oesophagienne à la bilirubine a été enregistrée à l'aide du système d'analyse spectrophotométrique Bilitec®. Ce système comprend une sonde à fibres optiques miniaturisée placée dans l'œsophage, qui y apporte un signal lumineux, et le renvoie ensuite à un système optoélectronique via un fil en fibres optiques. L'extrémité sensible émettrice-réceptrice est une diode en téflon d'un diamètre de 1,5 mm, ayant une ouverture de 2 mm dans laquelle deux longueurs d'onde sont émises (470nm et 565 nm). Ces deux longueurs d'ondes représentent, respectivement, la source pour la mesure de la bilirubine (le pigment le plus fréquemment trouvé dans la bile), et le signal de référence (c'est à dire, l'absence d'absorption de bilirubine). La sonde oesophagienne porteuse de la diode émettrice-receptrice est connectée à un boîtier enregistreur attaché à la ceinture permettant la conversion du signal

lumineux reçu en signal électrique. Après amplification, ces signaux sont transférés dans la mémoire vive d'un ordinateur pour y être analysés. La différence calculée des absorbances entre 470nm et 565nm est directement proportionnelle à la concentration en bilirubine in vitro. Le système était réglé de façon à ce que la période entre deux émissions de lumière d'une diode soit de 8 secondes. L'appareil était calibré dans de l'eau avant chaque utilisation. La diode était placée à 5 cm au dessus du SIO, repéré préalablement par pHmétrie ou par manométrie. Lorsqu'elle était utilisée, la diode gastrique était placée 10 cm sous le SIO. Ces deux sondes étaient placées par voie nasale, après anesthésie locale à la Xylocaïne spray, chez un patient à jeûn depuis la veille.

De façon à réduire les risques d'interférence de certains aliments susceptibles d'induire un signal d'absorbance proche de celui de la bilirubine, les repas pendant l'enregistrement ont été standardisés. Jusqu'en 1998, les repas étaient constitués d'une alimentation solide standardisée (pâtes, steak haché, gruyère rapé, banane, biscottes, lait demi écrémé). Après 1998, et afin d'éliminer de façon plus nette tout risque de signal faussement positif, et devant le risque d'incarcération d'aliments dans la diode, l'alimentation n'était plus constituée que de suppléments liquides : Polydiet® goût vanille ou fruits des bois uniquement, à raison de 400 kcal au petit déjeuner (1 ½ boîte), 600 kcal au déjeuner et au dîner (2 boîtes à chaque fois). En dehors de ces « repas », les patients ne devaient rien prendre d'autre que de l'eau à température ambiante, en particulier, ni café ni thé ni tabac.

Lors de l'enregistrement, les patients notaient la survenue de symptômes, leur type, et leur heure précise de survenue. Ceux-ci étaient ensuite reportés sur le diagramme de la courbe d'absorbance de la bilirubine. L'index symptomatique a été calculé pour chaque enregistrement ayant comporté au moins un symptôme. Il correspond au rapport entre le nombre de symptômes associés à un reflux de bilirubine dans l'œsophage dans les 2 minutes précédant le symptôme par rapport au nombre total de symptômes.

3.3 Autres explorations digestives hautes

Lorsque la pHmétrie était réalisée dans notre centre, elle était effectuée selon la méthode préalablement publiée (Picon et al 2000) avec une alimentation libre. Dans ce travail nous n'avons pris en compte que les résultats des pHmétries faites dans notre unité et réalisées dans un intervalle de moins d'un mois par rapport à la date de réalisation du Bilitec®(n=67). Pour 31 enregistrements le résultat de la pHmétrie n'a pu être analysé, soit parce que le délai était supérieur à 1 mois (n=13) ou bien parce que la pHmétrie n'était pas disponible pour une réanalyse (n=18).

Une fibroscopie oeso gastro-duodénale a été réalisée dans l'année précédant ou suivant le Bilitec® pour 81 des examens. Les résultats des fibroscopies dépassant cette période de un an autour du Bilitec® n'ont pas été pris en compte. Si plusieurs endoscopies avaient été réalisées dans cette période autour d'un examen, on ne tenait compte que de la plus récente.

3.4 Analyse des résultats

Pour l'ensemble des examens, les périodes d'enregistrement ont été divisées en une période de « jour », allant de 8h à 20h, et une période de « nuit », allant de 20h à 8h.

Absorbance de la bilirubine :

Conformément à l'ensemble des travaux antérieurs (Champion et al 1994 ; Bechi et al 1993), la valeur seuil minimale d'absorbance de détection de la présence de bilirubine était fixée à 0,14ua. Pour chaque enregistrement, les pourcentages de temps total, de la période jour et de la période nuit, durant laquelle l'absorbance était $\geq 0,14ua$ ont été calculés. De même, pour chacune de ces périodes ont été calculés le nombre de reflux de bilirubine, le nombre de reflux de plus de cinq minutes, et la durée moyenne des reflux. Pour les enregistrements oesophagiens, le seuil d'exposition pathologique à la bilirubine a été fixé à 4% du temps total

d'enregistrement conformément aux données de la littérature (se référer au tableau 1 de la revue de la littérature).

La relation temporelle entre les symptômes et un épisode de reflux de bilirubine était considérée lorsque le symptôme survenait pendant les deux minutes qui suivaient sa survenue (Marshall et al 1997 et Koek et al 2001).

Autres explorations digestives hautes

Analyse des résultats pHmétriques : le reflux acide oesophagien était défini par un passage du pH en dessous de 4. Selon les normes de notre laboratoire (Bruley des Varannes et al 1992), l'exposition acide était considérée pathologique lorsque le pourcentage de temps passé au dessous de pH 4 était supérieure à 4,2% du temps total. Les symptômes survenant lors de l'enregistrement ont été relevés. Leur relation temporelle avec un reflux acide était considérée si le symptôme survenait dans les 2 minutes qui suivaient le reflux.

Caractérisation des lésions endoscopiques. Les fibroscopies oeso gastro-duodénales n'ont pas toutes été réalisées dans notre centre. Nous n'avons tenu compte que de celles donnant une description précise de l'état des muqueuses gastriques et oesophagiennes. Ces examens étaient dans tous les cas réalisés par des endoscopistes expérimentés.

3.5 Analyses statistiques

Toutes les valeurs sont exprimées en médianes et interquartiles. Les comparaisons entre les différents groupes étaient réalisées à l'aide des tests de Mann-Whitney et de Fischer. Les comparaisons à l'intérieur d'un groupe étaient réalisées à l'aide du test de Wilcoxon. Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme significative.

4 RESULTATS

4.1 Caractéristiques générales des enregistrements et des patients

Les enregistrements par Bilitec® ont été réalisés de 1994 à 2002 chez 92 patients, 61 femmes et 39 hommes, d'âge moyen de 57,3 ans (extrêmes 19-82). Le temps d'enregistrement moyen était de 23h16 minutes. Huit patients ont eu deux enregistrements séparés en moyenne de 30 mois (3-62). Deux de ces patients avaient eu une intervention chirurgicale oeso-gastro-duodénale dans l'intervalle.

Les enregistrements ont été divisés en 2 groupes en fonction des principaux antécédents des patients :

1. Groupe AC : (n =77 enregistrements chez 73 patients) constitué des enregistrements des patients dits « à anatomie conservée ». Ce groupe comprenait les patients sans antécédents chirurgicaux gastro-oesophagiens (n=62), et les patients ayant eu une chirurgie anti-reflux (n=15), de type Nissen (n =11), ou de type Toupet (n = 4)
2. Groupe AM (n = 23 enregistrements chez 19 patients) constitué des enregistrements effectués chez des patients dits « à anatomie modifiée », comprenant les patients ayant eu une chirurgie antro-duodénale ou modifiant la jonction oeso-gastrique. Chez 11 de ces patients, il n'y avait plus de jonction oeso-gastrique (avec pour 3 d'entre eux une disparition associée de la jonction gastro-duodénale). Chez 12 d'entre eux, la jonction gastro-duodénale était détruite ou très modifiée.

Deux principaux groupes de pathologies motivant l'enregistrement par Bilitec® ont été individualisés : a) les patients avec une symptomatologie de reflux gastro-oesophagien (RGO) prédominante (n=67 examens), 14 avec AM et 53 avec AC, qu'il s'agisse d'un premier bilan de RGO, d'un bilan de RGO compliqué d'oesophagite ou d'endobrachyoesophage (EBO), ou résistant au traitement, ou d'une symptomatologie atypique digestive, ORL ou pulmonaire, et b) les patients avec une symptomatologie

dyspeptique prédominante, avec parfois une composante de symptômes compatibles avec un RGO associé (n=33 examens, 9 avec AM et 24 avec AC).

Les données endoscopiques et pHmétriques étaient disponibles pour respectivement 81% et 68% des enregistrements par Bilitec®.

4.2 Caractéristiques des signaux enregistrés

Un tracé de signal était présent sur tous les enregistrements oesophagiens et gastriques.

Cependant, l'examen visuel direct des courbes d'absorbance oesophagiennes objectivait des augmentations du signal, sans variation, survenant aux moments des repas, prolongées sur plusieurs heures (2 à 14 heures). Ainsi, neuf courbes d'absorbance oesophagiennes pouvaient être considérées comme douteuses (Figure 2). Huit de ces neuf enregistrements avaient été réalisés alors que l'alimentation standardisée était solide. En l'absence de certitude, ces enregistrements ont été conservés pour l'étude, car pouvant correspondre à un authentique reflux biliaire prolongé.

Deux enregistrements gastriques ont été exclus en raison d'un signal en plateau permanent (à 0,63 ua pour l'un et à -0,10 ua pour l'autre).

4.3 Exposition gastrique à la bilirubine

Pour les enregistrements faits avec la sonde gastrique, le pourcentage médian du temps total passé au delà du seuil d'absorbance de 0,14 ua, était de 14,6% (3,4-32,2) le jour et 20,3% (3,6-55,2) la nuit (p=0,055). Les pourcentages totaux médians de reflux de bilirubine dans l'estomac n'étaient pas significativement plus élevés chez les malades du groupe AM (30,6% ; 7,3-62,7) que chez les malades du groupe AC (20,8% ; 7,8-34,9) (p=0,13). Les pourcentages du temps total de reflux de bilirubine dans l'estomac n'étaient pas

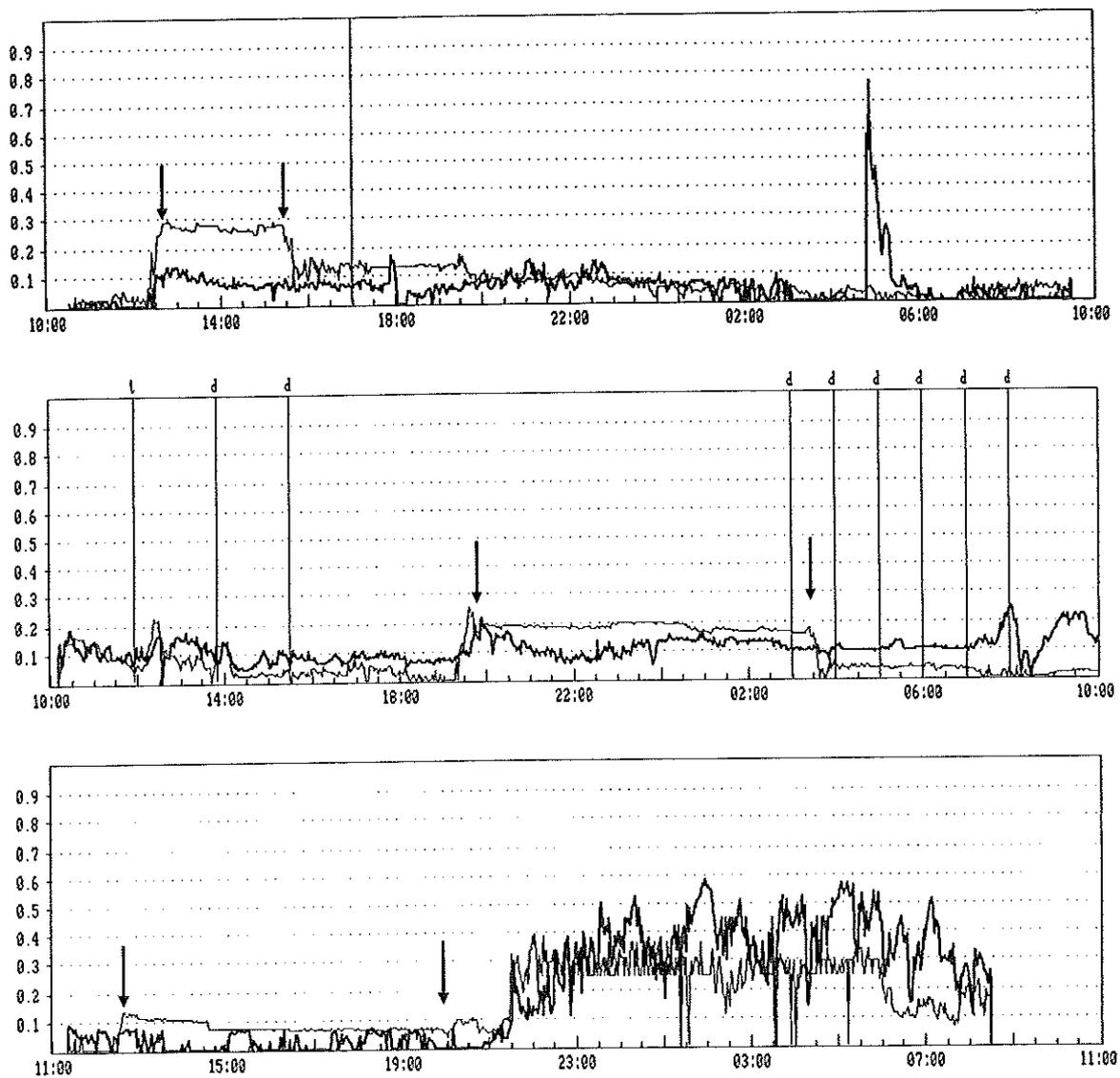


Figure 2: Exemples de 3 enregistrements de courbes d'absorbances gastriques (courbes en gras) et oesophagiennes (courbes en trait fin), avec de possibles artéfacts liés à l'alimentation se présentant sous forme de plateaux sans variation de signal, signalés entre les flèches.

significativement différents entre les malades du groupe RGO (20,4% ; 5,1-39,9) et les malades du groupe dyspepsie (25,2 ; 10,7-44,1) ($p=0,30$).

Le pourcentage médian du temps total de reflux de bilirubine dans l'estomac était significativement supérieur lorsque les périodes post-prandiales étaient prises en compte dans l'analyse (24,5% ; 9,9-41,2) que lorsque elles en étaient exclues (18,4% ; 5,2-36,0) ($p<0,001$, Wilcoxon).

Le rôle de la nature des repas, en fonction de la prise en compte ou non des périodes per et post-prandiales dans l'analyse, est illustré dans le tableau 4. La présence mesurée de bilirubine dans l'estomac était toujours plus importante lorsque les périodes per et post-prandiales étaient incluses dans l'analyse. Cependant, l'écart entre les mesures était moins important (de façon non significative) lorsque le repas était liquide. La part de la période post-prandiale dans la mesure totale du temps de présence de bilirubine dans l'estomac représentait 22,0% (12,0-57,5) pour les enregistrements effectués avec les repas solides, et 6,0% (0,0-29,7) pour les enregistrements effectués avec les repas liquides ($p=0,0038$, Mann-Whitney).

4.4 Exposition oesophagienne à la bilirubine

Dans l'oesophage, le pourcentage médian passé au delà du seuil pathologique d'absorbance ($\geq 0,14$ ua) n'était pas significativement différent entre la période diurne (1,1% ; 0,0-4,5) et la période nocturne (0,0% ; 0,0-3,0) ($p=ns$, Wilcoxon). Sur les 100 enregistrements par bilitec®, 29 objectivaient un temps d'enregistrement de l'exposition oesophagienne à la bilirubine (TEOB) $> 4\%$ du temps de mesure total. Les médianes des examens selon le TEOB sont décrites dans le tableau 5. Chez les patients ayant un TEOB $> 4\%$ comme chez les patients ayant un TEOB $< 4\%$, la médiane nocturne n'était pas significativement différente de la médiane diurne. L'exposition gastrique à la bilirubine était significativement plus élevée

Tableau 4 – Influence de la nature des repas (solides ou liquides) sur le pourcentage de temps total avec présence de bilirubine dans l'estomac (détecté par un seuil de 0,14 ua d'absorbance par Bilitec®). Valeurs exprimées en médianes et interquartiles.

	Analyse incluant les périodes per et post prandiales	Analyse excluant les périodes per et post prandiales	p
Solides (n=35)	20,7 (7,3-36,8)	16,9 (3,0-31,4)	ns
Liquides (n=59)	23,5 (8,8-45,1)	17,2 (2,9-36,5)	< 0,001
p	ns	ns	

chez les malades ayant un TEOB supérieur à 4% que chez ceux ayant un TEOB inférieur à 4%. De jour comme de nuit, l'exposition oesophagienne à la bilirubine était corrélée à l'exposition gastrique à la bilirubine ($p < 0,004$ pour la période diurne et $p < 0,0016$ pour la période nocturne, coefficient des rangs de Spearman).

L'exposition oesophagienne à la bilirubine était significativement plus élevée chez les malades du groupe AM que chez les malades du groupe AC (tableau 6). La durée moyenne des reflux de bilirubine dans l'œsophage était significativement supérieure dans le groupe AM (116 s) que dans le groupe AC (48 s). Les caractéristiques des reflux de bilirubine dans l'œsophage sont indiquées dans le tableau 6.

Pour l'ensemble des enregistrements, les reflux pathologiques de bilirubine dans l'œsophage étaient plus fréquents chez les malades ayant des symptômes de RGO (23/67, 34%) que chez ceux ayant un syndrome dyspeptique (6/33, 18%) mais de façon non statistiquement significative ($p = 0,17$). Il n'y avait pas de différence significative des paramètres de reflux de bilirubine dans l'œsophage entre les périodes où les enregistrements avaient été effectués avec une alimentation solide ($n = 35$) et ceux effectués après janvier 98 avec une alimentation liquide ($n = 65$) (Tableaux 7 et 8).

4.5 Etude des correspondances des absorbances gastriques et oesophagiennes

Sur les 95 enregistrements doubles, oesophagiens et gastriques, 77 (81%) comportaient au moins un épisode de reflux de bilirubine oesophagien pendant l'enregistrement. Sur ces 77 enregistrements, la médiane du nombre de reflux dans l'œsophage était de 16 reflux par enregistrement (1- 413). Sur l'ensemble des 3481 reflux oesophagiens de bilirubine, 2203 survenaient en présence d'une absorbance gastrique de la bilirubine supérieure à 0,14 ua (63,3 %).

Tableau 5 : Médianes (interquartiles) des pourcentages de temps d'exposition à la bilirubine de l'œsophage et de l'estomac, en fonction des périodes de jour et de nuit, et en fonction du temps d'exposition œsophagienne à la bilirubine normal (TEOB<4%) et pathologique (TEOB>4%).

	TEOB > 4%		TEOB < 4%		Total des enregistrements sur 24h
	Jour	Nuit	Jour	Nuit	
Sonde oesopagienne (%)	10,6 (0,1 - 91,5)	9,7 (0,0 - 100)	0,2 (0,0 - 7,4)	0,0 (0,0 - 15,1)	1,0 (0,1 - 6,3)
Sonde gastrique (%)	22,9 (0,1 - 93,3)	24 (0,0 - 99,1)	10,4 (0,0 - 84,8)	18,6 (0,0 - 97,3)	23,1 (7,4 - 39,9)
p	0,002	0,01	0,004	0,0016	0,0004

Tableau 6 : Médianes et interquartiles des caractéristiques des reflux œsophagiens de bilirubine en fonction de leur répartition dans le groupe AM ou AC :

	Groupe AM n=21	Groupe AC n=56	p	Total n=77
Nombre de reflux de bilirubine	24 (8-79)	7 (1-27)	0,007	9 (1-31)
Nombre de reflux de plus de 5 min	2 (0-25)	0 (0-37)	0,014	1 (0-37)
Nombre de reflux de plus de 30 min	0 (0-1)	0 (0-0)	ns	0 (0-0)
Durée moyenne des reflux (en s)	116 (0-977)	48 (10-148)	0,009	64 (20-180)
Temps d'exposition œsophagienne à la bilirubine *	3,8	0,6 (0,0-3,8)	0,006	1,0 (0,1-6,2)

* (sur l'ensemble des enregistrements, AM=23, AC=77)

AM : enregistrements chez des patients à anatomie modifiée

AC : enregistrements chez des patients à anatomie conservée

Tableau 7 : Caractéristiques de l'exposition œsophagienne à la bilirubine exprimées en médianes et interquartiles et taux d'enregistrements Bilitec® pathologiques (exposition œsophagienne >4%) selon la nature des repas (liquides ou solides) ingérés durant l'enregistrement des 24h.

	Solide (n=35)	Liquide (n=65)	p
Exposition à la bilirubine (en % du temps total)	1,3 (0,4-73)	0,7 (0,0-4,1)	0,12
Nombre de reflux /24h	11 (3-39)	8 (1-27)	ns
Durée moyenne des reflux (s)	112	116	ns
Bilitec avec TEOB>4%, n (%)	13 (37)	17 (26)	ns

TEOB : Temps d'exposition œsophagienne à la bilirubine.

Tableau 8 – Influence de la nature des repas (solides ou liquides) ingérés durant l'enregistrement des 24h sur le pourcentage de temps total avec présence de bilirubine dans l'oesophage (détecté par un seuil de 0,14ua d'absorbance par bilitec®). Valeurs exprimées en médianes et interquartiles.

	Analyse incluant les périodes per et post prandiales	Analyse excluant les périodes per et post prandiales	p
Solides (n=36)	1,2 (0,3-7,3)	0,4 (0,0-4,4)	<0,001
Liquides (n=63)	1 (0,0-4,1)	0,3 (0,0-2,0)	ns
p	ns	ns	

Le pourcentage des reflux de bilirubine dans l'œsophage en présence de bilirubine dans l'estomac par rapport au nombre total de reflux de bilirubine œsophagiens était significativement plus élevé dans le groupe AM (73,3%) que dans le groupe AC (53,2%) ($p < 0,05$). Pour la moitié des enregistrements, moins de 30% des reflux de bilirubine dans l'œsophage étaient accompagnés d'un reflux de bilirubine dans l'estomac.

4.6 Analyse des données pHmétriques et endoscopiques

Pour 67 enregistrements par Bilitec®, une pHmétrie récente, mais non simultanée (sauf pour 8 enregistrements) était disponible. Le reflux pathologique de bilirubine dans l'œsophage était plus fréquent (9/19, 47%) lors des enregistrements avec pHmétrie pathologique que lors des enregistrements avec pHmétrie normale (11/48, 23%) ($p = 0,07$). Chez les patients ayant un EBO, le temps d'exposition de l'œsophage à la bilirubine était augmenté par rapport aux patients sans EBO mais de façon non statistiquement significative (Kruskal Wallis) (tableau 9). La durée moyenne des reflux de bilirubine était supérieure chez les patients ayant un EBO par rapport aux patients ayant une œsophagite et ceux ayant un œsophage endoscopiquement normal, mais là encore de façon non statistiquement significative (tableau 9).

Quatre des 8 patients ayant un EBO (50%) avaient une exposition œsophagienne à la bilirubine pathologique, contre 2/22 (9%) pour les patients ayant une œsophagite et 15/51 (29%) pour les patients n'ayant pas d'anomalies de la muqueuse œsophagienne.

4.7 Caractéristiques générales des symptômes durant les enregistrements Bilitec®

Un ou plusieurs symptômes ont été rapportés sur 80 des enregistrements par Bilitec®. Sur ces 80 enregistrements, 645 symptômes (139 douleurs, 110 brûlures, 101 goûts amer, 95 régurgitations, 88 toux, 112 autres) ont été relevés, soit une médiane de 6 symptômes signalés

Tableau 9: médianes (extrêmes) des temps d'exposition oesophagienne et gastrique à la bilirubine et de la durée moyenne des reflux de bilirubine dans l'œsophage, en fonction des lésions muqueuses œsophagiennes, exprimées en pourcentage du temps d'exposition à la bilirubine par rapport au temps total d'enregistrement.

Aspect endoscopique de l'œsophage	Temps d'exposition oesophagienne à la bilirubine	Durée des reflux (en s)
EBO n=8	6,15 (0,0 - 81,9)	147 (0 - 542)
Oesophagite n=22	1,0 (0,0 - 44,6)	107 (0 - 1140)
Normal n=51	0,4 (0,0 - 92,9)	57 (0 - 1620)
p	ns	ns

Tableau 10 : Index symptomatique selon le type de symptôme pour l'ensemble des enregistrements.

	Brulures	Douleurs	Régurgitation	amer	Toux	Malaise	autres
Index symptomatique	11,8	10	10,6	14,9	9,2	12,5	12,7

(1-49) par enregistrement. Le nombre de symptômes médian par examen n'était pas significativement différent selon la sévérité du reflux oesophagien de bilirubine. Soixante et onze symptômes sur les 645 signalés pendant l'enregistrement, soit 10,8%, sont survenus pendant un reflux oesophagien de bilirubine ou dans les 2 minutes suivant sa fin.

Pour 70 enregistrements (87,5%), l'index symptomatique (IS) était inférieur à 50%, et pour 66 d'entre eux, inférieur à 25%. Trois examens avaient un IS supérieur à 75%.

L'index symptomatique était significativement plus élevé pour les enregistrements objectivant un reflux de bilirubine oesophagien pathologique que pour ceux n'objectivant pas de reflux de bilirubine. L'index symptomatique était supérieur à 50% sur 9 des 23 enregistrements (39%) où l'exposition à la bilirubine était augmentée et seulement sur 1 des 57 enregistrements avec une exposition à la bilirubine normale (1,7%). Aucun symptôme n'était plus fréquemment associé à une exposition pathologique à la bilirubine (tableau 10): Quel que soit le symptôme considéré, son IS était inférieur à 50% pour plus de 80% des patients l'ayant ressenti, et inférieur à 25% pour plus de 65% des patients l'ayant ressenti.

DISCUSSION

5 DISCUSSION

Cette étude, bien que rétrospective, fournit deux types d'informations, d'une part des données sur des éléments méthodologiques de la détection de bilirubine dans l'œsophage et dans l'estomac par le Bilitec®, et d'autre part des données sur certaines caractéristiques physiopathologiques du RDGO.

Malgré de nombreux travaux, notamment ces dernières années, les éléments méthodologiques de la caractérisation du RDGO par le Bilitec® restent mal établis. En particulier il existe des discordances importantes et mal expliquées dans les données établissant les seuils de normalité, tant dans l'estomac que dans l'œsophage. Ces discordances sont même parfois rapportées au sein d'une même équipe (pour une lecture complète, se référer au tableau 2 de la mise au point de la revue de la littérature). Ces limites expliquent sans doute en partie la diffusion et l'utilisation encore restreinte du Bilitec® en pratique clinique courante.

Nos résultats montrent d'abord l'importance des artéfacts, parfois prolongés, au cours des enregistrements œsophagiens (9% des enregistrements dans notre étude). Ces artéfacts étaient essentiellement observés lors des enregistrements réalisés avec un repas solide (n=8) et beaucoup plus rarement lors des enregistrements réalisés avec un repas liquide (n=1). En l'absence de certitude, ces courbes avec des périodes d'enregistrement douteuses ont cependant été conservées pour l'étude, car pouvant correspondre à d'authentiques reflux de bilirubine dans l'œsophage. Le risque d'observer des artéfacts au cours des enregistrements par Bilitec® dans l'œsophage apparaît donc augmenté par les repas solides. Pourtant les paramètres des épisodes de reflux de bilirubine dans l'œsophage n'étaient pas

significativement différents entre la période où les enregistrements ont été effectués avec des repas solides et la période où ils ont été réalisés avec des repas uniquement liquides. Il apparaît aussi que la contribution de la période postprandiale à la détection de bilirubine dans l'œsophage est nettement plus élevée lorsque les repas sont solides que lorsqu'ils sont liquides. Certains auteurs ont suggéré qu'une alimentation purement liquide entraînait plus de RDGO (Fein et al 1996), et pourrait donc perturber les résultats de l'enregistrement par Bilitec®. Nous n'avons pas observé pour notre part d'exposition à la bilirubine significativement plus élevée dans l'estomac ou dans l'œsophage avec les repas liquides. A l'inverse, un rôle propre de la composante solide du repas sur le déclenchement de reflux de bilirubine ne peut être exclu ; il paraît cependant préférable avec d'autres auteurs (Tack et al, 2002, Cuomo et al, 2000) de privilégier les repas caloriques liquides, après s'être assuré de leur non absorbance dans les longueurs d'ondes utilisées.

Dans l'estomac, les artéfacts étaient peu fréquents dans notre étude et n'ont pas été rapportés jusqu'à maintenant dans la littérature. Seuls 2 examens ont dû être écartés de l'étude en raison d'un signal aberrant tout au long de l'enregistrement, probablement plus en rapport avec un défaut de calibration ou de transmission du signal qu'avec une incarceration alimentaire dans la diode.

Une seconde difficulté méthodologique est constituée par la justification vraisemblablement insuffisante des seuils utilisés pour considérer la présence de bilirubine dans l'estomac ou dans l'œsophage. Dans l'œsophage, à la suite de Champion et al (1994), Bechi et al (1993) et Vaezi et al (1994), la majorité des auteurs ont utilisé un seuil de 0,14 ua. Pourtant quelques études ont proposé d'utiliser un seuil d'absorbance plus élevé pour détecter la bilirubine dans l'œsophage. Il a été notamment observé sur des recueils de liquide gastrique que des valeurs d'absorbance jusqu'à 0,25 pouvaient être mesurées en l'absence de présence

de bilirubine (Fein et al 96). Pour notre part dans une courte série de volontaires sains (n = 8), nous avons observé que le pourcentage de temps total d'exposition à la bilirubine passait de 13,5 % à 3,7% en élevant le seuil de détection de 0,14 à 0,20 ua (Gamaury 1995). De façon similaire Kauer et al (1995), en utilisant un seuil d'absorbance fixé à 0,20 ua pour définir un reflux de bilirubine dans l'œsophage, observaient que moins de 5% des volontaires sains avaient un reflux de bilirubine dans l'œsophage. Cet élément technique fondamental du choix du seuil de détection nous semble devoir faire l'objet de travaux de validation complémentaires.

Dans l'œsophage il a été observé que les reflux de bilirubine duraient en moyenne plus longtemps que les reflux acides (Koek et al 1998). Nos résultats ne permettent pas de documenter cet aspect, et montrent seulement une durée moyenne des reflux de près de 2 min. Cette durée est en fait proche de celle que nous avons observé chez des malades ayant un RGO avec (1,8 min) ou sans oesophagite (1,7 min) (Bruley des Varannes 1992). Cependant si cette différence de clairance était trouvée à nouveau, il serait nécessaire d'établir si elle est liée aux caractéristiques propres de la méthode de détection par Bilitec®, ou si la clairance oesophagienne de la bilirubine est réellement différente de celle de la clairance acide.

Nos résultats montrent qu'il existait une corrélation entre la durée pendant laquelle la bilirubine était présente dans l'estomac et l'exposition oesophagienne à la bilirubine. Cette corrélation était présente quelle que soit la période considérée (période totale des 24 heures, ou périodes diurnes et nocturnes). Pourtant, l'analyse de chaque épisode de reflux de bilirubine dans l'œsophage a montré que la bilirubine n'était simultanément détectée dans l'estomac que dans seulement 2/3 des cas. Cette discordance était surtout marquée chez les patients du groupe AC avec pour la moitié d'entre eux, moins de 20% des reflux de bilirubine

dans l'œsophage accompagnés d'un reflux de bilirubine dans l'estomac. Ces résultats peuvent être liés à l'hétérogénéité de la distribution intragastrique de la bilirubine, comme cela a été rapporté pour la distribution intragastrique de l'acide. Pourtant, lors de mesures simultanées de l'absorbance en deux sites gastriques (antre et fundus), il existait une bonne corrélation entre les reflux survenant dans chacun des deux sites (Manifold et al, 2001). En réalité, la quantité plus importante de bilirubine dans l'estomac des malades AM explique sans doute la meilleure simultanéité de présence entre les reflux œsophagiens et gastriques que dans le groupe des patients AC.

Cette absence de simultanéité des présences de bilirubine dans l'œsophage et dans l'estomac pourrait également être due à un signal bilirubine artéfactuel aussi bien en gastrique qu'en œsophagien. Des analyses ultérieures devront montrer si ces discordances sont moins importantes lorsque l'on utilise un seuil plus élevé d'absorbance pour déterminer la survenue d'un reflux de bilirubine (Kauer et al, 1995). Un tel résultat conforterait le choix de rehausser le seuil de détection pour améliorer la spécificité du Bilitec®. Comparativement à la pHmétrie œsophagienne, où les variations de pH sont beaucoup plus nettes, l'interprétation des événements enregistrés par le Bilitec® est plus difficile, car les variations d'absorbance semblent moins brutales et s'étirent souvent sur une période prolongée. Là encore, ces observations suggèrent l'intérêt de redéfinir avec précision un seuil de détection de la bilirubine, pour renforcer la spécificité de l'examen.

Dans l'estomac, nous avons utilisé le même seuil d'absorbance que dans l'œsophage pour la détection de bilirubine, à 0,14 ua. Les valeurs enregistrées avec ce seuil ne semblaient pas influencées par la nature des repas. Même si encore une fois, le seuil de 0,14 ua apparaît bas, un seuil de niveau identique à celui utilisé pour détecter la bilirubine dans l'œsophage peut

vraisemblablement être utilisé dans l'estomac ; en effet nos mesures antérieures dans du liquide gastrique in vitro n'avaient pas montré de différence majeure dans la capacité de détection de différentes concentrations de bilirubine (20 et 50 mmol/l) par le Bilitec® selon le pH (Gamaury 1995). Cependant, comme pour les enregistrements oesophagiens, l'analyse des courbes gastriques est parfois difficile, avec des variations là aussi minimales et prolongées dans la fourchette d'absorbance comprise entre 0,14 et 0,20 ua, faisant parfois douter qu'une absorbance mesurée à plus de 0,14 ua soit réellement liée à un reflux de bilirubine. Là encore, il faudra mieux définir une variation minimale de l'absorbance mesurée, ou rehausser le seuil d'absorbance à partir duquel on considère qu'il y a présence de bilirubine dans l'estomac.

Sur un plan physiopathologique, notre étude confirme le rôle vraisemblablement modeste du RDGO dans les syndromes dyspeptiques. En effet, l'exposition gastrique à la bilirubine n'était pas différente en fonction de la symptomatologie des patients (RGO ou dyspepsie). De plus, le calcul des index symptomatiques lors des enregistrements oesophagiens était inférieurs à 50% pour presque 9 patients sur 10, laissant penser que le RDGO n'est pas non plus responsable des symptômes digestifs hauts (RGO ou dyspepsie) pour la recherche desquels le Bilitec® était parfois réalisé. Ce rôle vraisemblablement modeste du RDGO dans la symptomatologie oesophagienne est en accord avec les conclusions de travaux antérieurs (Koeck et al 2001, Marshall et al 1997).

Les enregistrements chez les malades du groupe AM montraient une exposition gastrique à la bilirubine supérieure à celle du groupe AC (30,6% versus 20,8%), mais de façon non significative ; en revanche, au niveau de l'œsophage, l'exposition à la bilirubine était significativement plus élevée chez les malades du groupe AM que ceux du groupe AC (3,8 versus 0,6%). Ces résultats étaient attendus compte tenu d'une destruction de la jonction

gastro-duodénale pour la moitié des enregistrements réalisés chez des patients du groupe AM. De la même façon, les individus ayant une destruction complète du SIO sont plus susceptibles d'avoir un reflux gastro-oesophagien mixte (acide et biliaire), et donc un temps d'exposition oesophagienne à la bilirubine augmenté.

L'étroite corrélation entre les pourcentages d'exposition à la bilirubine dans l'oesophage et dans l'estomac suggère que le reflux de bilirubine, avant d'être « pathologique » dans l'oesophage, est pour une part d'abord excessif dans l'estomac. Ces données confirment les résultats de Champion et al (1994), qui non seulement observaient un reflux de bilirubine dans l'oesophage par le Bilitec®, mais également mesuraient des concentrations d'acides biliaries gastriques par aspirations simultanées plus importantes chez les patients ayant un EBO que chez des volontaires sains ou des patients avec oesophagite.

Même si les paramètres de reflux de bilirubine (exposition oesophagienne, durée moyenne des reflux) sont plus élevés chez nos malades ayant un EBO, la différence n'est pas statistiquement significative par rapport aux autres groupes de patients. Cette absence de différence tient sans doute au faible nombre de patients ayant un EBO dans notre étude.

Au total cette étude montre que la mesure du reflux de bilirubine dans l'oesophage doit se faire préférentiellement avec des repas caloriques liquides pour limiter les artéfacts d'enregistrements. Nos résultats suggèrent la nécessité de disposer de normes établies sur un grand nombre de sujets sains asymptomatiques, et de redéfinir rigoureusement les valeurs seuils d'absorbance pour améliorer la spécificité de l'examen. Enfin cette étude confirme le faible rôle du reflux biliaire dans les manifestations symptomatiques des syndromes dyspeptiques et des syndromes de reflux gastro-oesophagien.

6 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Armstrong D, Rytina ERC, Murphy GM, Hermon Dowling R : Gastric mucosal toxicity of duodenal juice constituent in the rat. *Dig Dis Sci* 1994;39:327-39.

Attwood SEA, Ball CS, Barlow AP, Jenkinson L, Norris TL, Watson A : Role of intragastric and intraoesophageal alkalisation in the genesis of complications in Barrett's columnar lined lower oesophagus. *Gut* 1993;34:11-15.

Bechi P, Pucciani f, Baldini F, Cosi F, Falciai R, Mazzanti R, Castagnoli A, Passeri A, Boscherini S : Long-term ambulatory enterogastric reflux monitoring. Validation of a new fiberoptic technique. *Dig Dis Sci*;38:1297-1306.

Bonavina L, Incarbone R, Segalin A, Chella B, Peracchia A : Duodeno-gastro-esophageal reflux after gastric surgery : surgical therapy and outcome in 42 consecutive patients. *Hepato-gastroenterology* 1999; 46:92-96.

Bruley des Varannes S, Ravenbakht-Charifi M, Cloarec D, Pujol P, Simon J, Galmiche JP : Endobrachyoesophage et reflux gastro-oesophagien acide : enregistrements pHmétriques étagés et étude manométrique. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16:406-12.

Byrne JP, Romagnoli R, Bechi P, Attwood SEA, Fuchs KH : Duodenogastric reflux of bile : a range of normal values in healthy controls using the Bilitec 2000. *Gut* 1997; 41 (suppl 3): A191.

Byrne JP, Attwood SEA : Duodenogastric reflux and cancer. *Hepato-gastroenterology*; 1999:74-85.

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.

Choon Sang Bhang, Choi MG, Kim JI, Han SW, Chung IS, Sun HS, Park DH : Duodenogastroesophageal reflux is more frequent in Billroth II than in Billroth I partial gastrectomized patients. *AGA Poster Sessions G527*, 1998.

Collard JM, Romagnoli R : Roux-en-Y jejunal loop and bile reflux. *Am J Surg* 2000; 179:298-303.

Csendes A, Smok G, Quiroz J, Burdiles P, Rojas J, Castro C, Henriquez A : Clinical, endoscopic, and functional studies in 408 patients with Barrett's esophagus, compared yo 174 cases of intestinal metaplasia of the cardia. *Am J Gastroenterol* 2002;97:554-60.

Cuomo R, Koek G, Sifrim D, Janssen J, Tack J : Analysis of ambulatory duodenogastroesophageal reflux monitoring. *Dig Dis Sci* 2000 ;45:2463-2469.

Demedts I, Tack J, Koek G : Gastro-esophageal reflux disease refractory to proton pump inhibitors : acid, bile or both? AGA Poster Sessions G1424, 1998.

Dixon MF, Neville PM, Mapstone NP, Moayyedi P, Axon ATR : Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus : further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? Gut 2001;49:359-363.

Dixon MF, Mapstone NP, Neville PM, Moayyedi P, Axon ATR : Bile reflux gastritis and intestinal metaplasia at the cardia. Gut 2002;51:351-355.

Drane WE, Karvelis K, Johnson DA, Silverman ED : Scintigraphic evaluation of duodenogastric reflux. Problems, pitfalls, and technical review. Clin Nucl Med 1987;12:377-84.

Eriksson B, Emas S, Jacobsson H, Larsson SA, Samuelsson K : Comparison of gastric aspiration and HIDA scintigraphy in detecting fasting duodenogastric bile reflux. Scand J Gastroenterol 1988;23:607-10.

Farivar AS, Farivar M : Clinical, endoscopic and pathologic manifestations of bile reflux esophagitis. ASGE Poster Sessions 574, 1998.

Fein M, Fuchs KH, Bohrer T, Freys S, Thiede A : Fiberoptic technique for 24-hour bile reflux monitoring. Standards and normal values for gastric monitoring. Dig Dis Sci 1996;41:216-25.

Fein M, Fuchs KH, Freys S, Heimbucher J, Maroske J, Tigges H, Thiede A : Simultaneous assessment of esophageal and gastric bilirubin exposure in GERD. SSAT Poster Sessions S71, 1998.

Fein M, Fuchs KH, Stopper H, Diem S, Herderich M : Duodenogastric reflux and foregut carcinogenesis : analysis of duodenal juice in a rodent model of cancer. Carcinogenesis 2000;21:2079-84.

Fein M, Freys SM, Sailer M, Maroske J, Tigges H, Fuchs KH : Gastric bilirubin monitoring to assess duodenogastric reflux. Dig Dis Sci 2002; 47: 2769-74.

Fuchs KH, Hinder RA, De Meester TR, et al : Computerized identification of pathologic duodenogastric reflux using 24-hour gastric pH monitoring. Ann Surg 1991; 213:13-20.

Helsingen N. Oesophagitis following total gastrectomy : A follow up study on 9 patients 5 years or more after opération. Acta Chir Scand 1959;118:190-201. Abstract.

Gamaury J, Bruley des Varannes S, Galmiche JP : Evaluation technique et utilisation préliminaire chez l'homme d'un dispositif de mesure des concentrations de bilirubine dans le tube digestif. Gastroenterol Clin Biol 1995 ; 19: A84.

Gamaury J : Evaluation d'un dispositif de mesure ambulatoire des concentrations de bilirubine pour la caractérisation du reflux duodéno-gastrique. Thèse 1995.

- Gotley DC, Morgan AP, Ball D, Owens RW, Cooper MJ :** Composition of gastro-oesophageal refluxate. *Gut* 1991;32:1093-9.
- Houghton PWJ, McMortensen NJ, Thomas WEG, Cooper MJ, Morgan AP, Davies ER :** Intra-gastric bile acids and scintigraphy in the assessment of duodenogastric reflux. *Br J Surg* 1986;73:292-94.
- Just RJ, Leite LP, Castell DO :** Changes in overnight fasting intragastric pH show poor correlation with duodenogastric bile reflux in normal subjects. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1567-70.
- Kauer WKH, Peters JH, DeMeester TR, Ireland AP, Bremner CG, Hagen JA :** Mixed reflux of gastric and duodenal juice is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. The need for surgical therapy re-emphasized. *Ann Surg* 1995;222:525-33.
- Kawai Y, Tazuma S, Inoue M :** Bile acid reflux and possible inhibition of *Helicobacter Pylori* infection in subjects without gastric surgery. *Dig Dis Sci* 2001;46:1779-83.
- Koek GH, Tack J, Sifrim D, Lerut T :** Characteristics of patients with pathological duodeno-gastro-esophageal reflux but normal esophageal acid exposure. AGA Poster Sessions G949.
- Koek GH, Tack J, Sifrim D, Lerut T, Janssen J :** The role of acid and duodenal gastroesophageal reflux in symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2033-40.
- Madura JA, Grosfeld JL :** Biliary diversion, a new method to prevent enterogastric reflux and reverse the Roux stasis syndrome. *Arch Surg* 1997; 132:245-249.
- Mannifold DK, Anggiansah A, Marshall RE, Owen WJ :** Reproducibility and intra-gastric variation of duodenogastric reflux using ambulatory gastric bilirubin monitoring. *Dig Dis Sci* 2001;46:78-85.
- Mannifold DK, Anggiansah A, Owen WJ :** Effect of cholecystectomy on gastroesophageal and duodenogastric reflux. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:2746-50.
- Marshall REK, Anggiansah A, Owen WA, Owen WJ :** The relationship between acid and bile reflux and symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1997;40:182-87.
- Marshall REK, Anggiansah A, Mannifold DK, Owen WA, Owen WJ :** Effect of omeprazole 20 mg twice daily on duodenogastric and gastro-oesophageal bile reflux in Barrett's oesophagus. *Gut* 1998;43:603-606.
- Martinez de Haro L, Ortiz A, Parilla P, Minitiz V, Molina J, Bermejo J, Rios A :** Intestinal metaplasia in patients with columnar lined esophagus is associated with high levels of duodenogastroesophageal reflux. *Ann Surg* 2001;233:34-38.
- Mattioli S, Pilotti V, Felice V, Lazzari A, Zannoli R, Bachi ML :** Ambulatory 24 hour pH monitoring of the oesophagus, fundus and antrum. *Dig Dis Sci* 1990;35:929-38.

Mc Alhany JC Jr, Hanover TM, Taylor SM, Sticca RP, Ashmor JD Jr : Long-term follow-up of patients with Roux-en-Y gastrojejunostomy for gastric disease. *Ann Surg* 1994; 219:451-55.

Miwa K, Hasegawa H, Fujimura T, Matsumoto H, Miyata R, Kosaka T, Miyazaki I, Hattori T : Duodenal reflux through the pylorus induces gastric adenocarcinoma in the rat. *Carcinogenesis* 1992;13:2313-16.

Miwa K, Hattori T, Miyazaki I : Duodenogastric reflux and foregut carcinogenesis. *Cancer* 1995;75(6 Suppl):1426-32.

Müller-Lissner SA, Fraass C : Measurements of bile salt reflux are influenced by the method of collecting gastric juice. *Gastroenterology* 1985;89:1338-41.

Nasrallah SM, Johnston GS, Gadez TR, Kim KM : The significance of gastric bile reflux seen at endoscopy. *J Clin Gastroenterol* 1987;9:514-17.

Nerha D, Howell P, William CP, Pye JK, Beynon J : Toxic bile acids in gastro-oesophageal reflux disease : influence of gastric acidity. *Gut* 1999;44:598-602.

Picon L, Bruley des Varannes S et al : Recommendations pour la pratique de la pHmétrie oesophagienne chez l'adulte. *Gastroenterol Clin Biol* 2000 ;24:931-43.

Romagnoli R, Collard JM, Bechi P, Salizzoni M : Gastric symptoms and duodenogastric reflux in patients referred for gastroesophageal reflux symptoms and endoscopic esophagitis. *Surgery* 1999;125:480-86.

Salo J, Kivilaakso E : Role of bile salts and trypsin in the pathogenesis of experimental alkaline esophagitis. *Surgery* 1983;93:525-32.

Smythe A, Bird N, Johnson AG : Continuous monitoring of sodium ion concentration in the human stomach. A new technique for the detection of duodenogastric reflux. *Digestion* 1992;52:20-25.

Sobala GM, O'Connor HJ, Dewar EP, King RF, Axon AT, Dixon MF : Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1993;46:235-40.

Stein HJ, Smyrk TC, DeMeester TR, Rouse J, Hinder RA : Clinical value of endoscopy and histology in the diagnosis of duodenogastric reflux disease. *Surgery* 1992;112:796-804.

Stein HJ, Kauer WKH, Feussner H, Siewert JR : Bile acids as components of the duodenogastric refluxate : detection, relationship to bilirubin, mechanism of injury, and clinical relevance. *Hepato-Gastroenterology* 1999; 46:66-73.

Stipa F, Stein HJ, Feussner H, Fraemer S, Siewert JR : Assessment of non acid esophageal reflux : comparison between long-term reflux aspiration test and fiberoptic bilirubin monitoring. *Dis esophagus*. 1997;10:24-8.

Tack J et al : Diet during ambulatory bile reflux monitoring. *Communication personnelle* 2002.

Testoni PA, Masci E, Bagnolo F : Effect of longterm oral therapy with cisapride in reflux antral gastritis. *Curr Ther Res* 1990;47:156-65.

Tollin RD, Malmud LS, Stelzer F, Menin R, Malaker PT, Applegate G. : Enterogastric reflux in normal subjects and patients with Bilroth II gastroenterostomy. *Gastroenterology* 1979;77:1027-33.

Vaezi MF, Lacamera RG, Richter JE : Validation studies of Bilitec 2000: an ambulatory duodenogastric reflux monitoring system. Studies on its validation and limitations. *Am J Physiol* 1994;30:1050-56.

Vaezi MF, Singh S, Richter JE. : Role of acid and duodenogastric reflux in oesophageal mucosal injury : a review of animal and human studies. *Gastroenterology* 1995;108:1897-1907.

Vaezi MF, Richter JE : Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996;111:1192-99.

Vaezi MF, Sears R, Richter JE : Placebo-controlled trial of cisapride in postgastrectomy patients with duodenogastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1996;41:754-63.

Vaezi MF, Richter JE : Contribution of acid and duodenogastro-oesophageal reflux to oesophageal mucosal injury and symptoms in partial gastrectomy patients. *Gut* 1997;41:297-302.

Vaezi MF, Richter JE : Importance of duodeno-gastro-esophageal reflux in the medical outpatient practice. *Hepato-gastroenterology* 1999;46:40-47.

Wilmer A, Tack J, Frans E, Dits H, Vanderschueren S, Gevers A, Bobbaers H : Duodenogastroesophageal reflux and esophageal injury in mechanically ventiled patients. *Gastroenterology* 1999;116:1293-99.

Yumiba T, Kawahara H, Nishikawa K, Inoue Y, Ito T, Matsuda H : Impact of esophageal bile exposure on the genesis of reflux esophagitis in the absence of gastric acid after total gastrectomy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1647-52.

NOM : BECKER

PRENOM : CLAIRE

Titre de thèse : Mesure du reflux gastro-oesophagien de bilirubine : évaluation par la méthode du Bilitec®

RESUME

Le Bilitec® permet de mesurer le reflux duodéno-gastro-oesophagien (RDGO), par l'intermédiaire de la détection de la bilirubine par spectrophotométrie. Depuis 1994, ce système est utilisé au CHU de Nantes, mais son intérêt pratique reste mal précisé. Nos buts étaient de préciser certains points méthodologiques des enregistrements et des résultats obtenus chez les patients. Nos résultats ont montré, sur 100 enregistrements œsophagiens et 98 enregistrements gastriques réalisés consécutivement : 1) qu'il était préférable d'utiliser des repas liquides pendant l'enregistrement, de façon à limiter les artéfacts 2) qu'il existait une corrélation significative entre les expositions œsophagiennes et gastriques à la bilirubine ; cependant, l'analyse de chaque épisode de reflux de bilirubine dans l'œsophage a montré que la bilirubine n'était simultanément détectée dans l'estomac que dans seulement 2/3 des cas ; cette discordance peut être liée à l'hétérogénéité de la distribution du contenu gastrique, mais peut aussi faire évoquer un taux d'artéfacts plus important que ce qui était décrit jusqu'ici ; 3) notre étude montre également que le rôle que joue le reflux duodéno-gastro-oesophagien dans les syndromes dyspeptiques et de reflux gastro-oesophagien est vraisemblablement modeste. L'ensemble de nos résultats suggère une validation parfois insuffisante des critères diagnostiques utilisés par cette méthode pour détecter les RDGO.

MOTS-CLES

Bilitec® ; Reflux duodéno-gastro-oesophagien ; Alimentation standardisée ; Reflux gastro-oesophagien.