

**LES IPP
ET LE RGO :
LES BESOINS
RESTANT
À SATISFAIRE**

**Les enjeux actuels
dans la maîtrise du RGO**

David Armstrong, M.D.

L'Université McMaster
Hamilton (Ontario)

**Le RGO nocturne: Ses implications
pour la pratique clinique**

Marc Bradette, M. D.

Pavillon Hôtel-Dieu de Québec
Centre Hospitalier Universitaire de Québec
Québec (Québec)

Le RGO : L'ère des IPP

Brian Bressler, M. D.

Division de gastroentérologie
Université de Colombie-Britannique
Vancouver (Colombie-Britannique)

LES IPP ET LE RGO : LES BESOINS RESTANT À SATISFAIRE

Les enjeux actuels dans la maîtrise du RGO

David Armstrong, MA, MB BChir, FRCP(UK), FACG, AGAF, FRCPC

Professeur agrégé, Division de gastroentérologie

L'Université McMaster

Hamilton (Ontario)

Le RGO nocturne: Ses implications pour la pratique clinique

Marc Bradette, M. D., FRCP

Chef de service, Département de gastro-entérologie

Pavillon Hôtel-Dieu de Québec

Centre Hospitalier Universitaire de Québec

Québec (Québec)

Le RGO: L'ère des IPP

Brian Bressler, M. D., M. S., FRCPC

Professeur adjoint d'enseignement clinique en médecine

Division de gastroentérologie

Université de Colombie-Britannique

Vancouver (Colombie-Britannique)

The Medical XChange^{MC} offre des activités de formation médicale continue aux professionnels de la santé. Nos services comprennent, entre autres, des programmes de FMC en ligne, des articles publiés dans des revues médicales évaluées par des comités de lecture, ainsi que des actualités médicales issues de conférences données dans le cadre de congrès scientifiques agréés tenus partout dans le monde.

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de cette synthèse clinique a été rendue possible grâce au soutien de Takeda Canada en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2011. Tous droits réservés.

Cette synthèse clinique et les diapositives qui s'y rattachent se trouvent sur le site Web suivant : www.TheMedicalXchange.com

Directeur scientifique invité

David Armstrong, M.A., M.B. B.Chir., FRCP(R.-U.), FACG, AGAF, FRCPC

Professeur agrégé, Division de gastroentérologie
L'Université McMaster
Hamilton (Ontario)

LES IPP ET LE RGO : LES BESOINS RESTANT À SATISFAIRE Les enjeux actuels dans la maîtrise du RGO

Les raisons pour lesquelles certains patients atteints de reflux gastro-œsophagien (RGO) ne réussissent pas à soulager leurs symptômes de manière satisfaisante au moyen des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) se sont révélées étonnamment complexes. Même si les doses classiques d'IPP à administration unquotidienne permettent de guérir l'œsophagite érosive chez un grand nombre de patients, beaucoup d'entre eux continuent d'éprouver des symptômes une fois cette affection guérie. Comparativement aux patients atteints d'œsophagite, le pourcentage de ceux qui présentent un RGO donnant des résultats négatifs à l'endoscopie (RGO non érosif) et qui obtiennent un soulagement insuffisant de leurs symptômes est encore plus élevé. Les multiples travaux de recherche réalisés sur le lien entre le reflux, acide ou non, et les symptômes de RGO ont permis de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques qui entrent en jeu. Les nouvelles perspectives issues de ces travaux orientent maintenant les stratégies susceptibles de combler les lacunes des traitements actuels. En substance, il a été démontré que le RGO est une entité hétérogène caractérisée par d'autres facteurs étiologiques favorisant hormis la sécrétion excessive d'acide gastrique. Or une démarche systématique visant à mieux cerner les principaux mécanismes à l'origine des symptômes permettrait vraisemblablement d'améliorer l'issue des traitements.

Définition et caractéristiques épidémiologiques

On entend par reflux gastro-œsophagien (RGO) la remontée du contenu de l'estomac dans l'œsophage. Si la plupart des gens ont des accès de RGO à l'occasion, ces derniers ne sont considérés pathologiques que lorsque leurs symptômes deviennent incommodants¹. Si l'on se fie à cette description axée sur le patient, le RGO est donc une affection qui se définit par ses symptômes, même si elle peut aboutir à des complications telles que l'œsophagite érosive et l'œsophage de Barrett, de même qu'à des troubles extra-œsophagiens (par ex., la laryngite et la toux chronique). Le RGO est par définition l'écoulement du contenu gastrique dans le sens opposé au sens physiologique, ce qui n'exclut pas l'existence possible d'autres affections touchant les voies digestives hautes de manière concomitante. Par ailleurs, le RGO peut être associé à d'autres symptômes hormis ceux auxquels il est habituellement relié. Dans le cadre d'une étude canadienne sur la dyspepsie dont ont été écartés les patients se plaignant uniquement de brûlures d'estomac ou de régurgitation, l'endoscopie a révélé que 54,7 % des sujets étaient atteints d'une œsophagite². Même si bon nombre de ces patients s'étaient plaints, au milieu de leur pléthore de symptômes, de brûlures d'estomac ou de régurgitation, cette étude est venue confirmer la présence fréquente d'un RGO chez les patients souffrant de dyspepsie n'ayant fait l'objet d'aucun examen et dont les brûlures d'estomac ne sont qu'un des symptômes parmi tant d'autres.

Aux États-Unis et au Royaume-Uni, l'incidence du RGO se situe environ à 5 nouveaux cas pour chaque tranche de 1000 années-patients. En extrapolant ces chiffres au contexte canadien, il est possible de présumer que 170 000 nouveaux cas de RGO seront diagnostiqués annuellement³. Une revue récente des études de population n'a pas permis de corroborer la théorie selon laquelle l'incidence du RGO augmente avec l'âge, mais ses résultats portent à croire que les patients âgés sont plus sujets à l'œsophagite érosive⁴. Cette analyse a également abouti à la conclusion que les symptômes du RGO perdent en intensité et en définition avec l'âge. Sachant à quel point l'expression des symptômes du RGO est hétérogène, les cliniciens qui pratiquent dans des pays où, comme au Canada, les gens de plus de 60 ans forment une proportion toujours plus grande de la population, pourraient juger ces observations fort intéressantes.

Même si le rôle du reflux non acide ou légèrement acide du contenu gastrique dans l'apparition des symptômes de RGO a fait l'objet d'une certaine attention récemment⁵, la maîtrise du reflux acide reste le principe fondamental sur lequel reposent les traitements. La réaction du RGO à la maîtrise du reflux acide est tellement caractéristique de cette affection que l'Association canadienne de gastro-

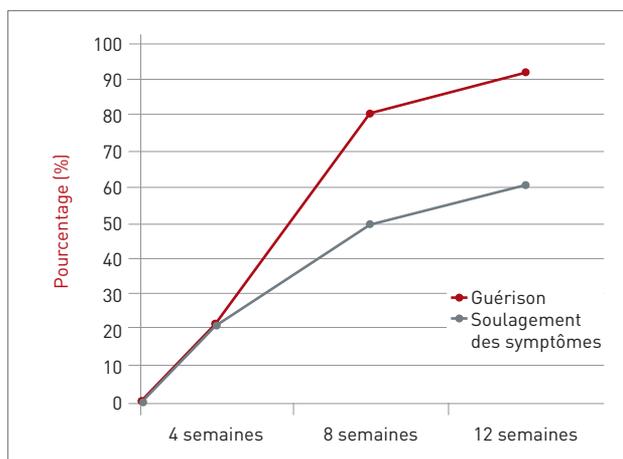
entérologie (ACG) considère l'essai d'un traitement antisécrétoire reposant sur l'administration d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) notamment, comme une épreuve diagnostique de certitude⁶. Cela dit, l'absence de réaction favorable à un IPP, surtout s'il est administré une fois par jour, n'élimine pas d'emblée un diagnostic de RGO. Une réaction insatisfaisante au traitement doit certes inciter les cliniciens à chercher d'autres causes pour expliquer les symptômes. Il conviendra d'envisager un diagnostic de RGO réfractaire dans les cas où l'administration biquotidienne d'un IPP ne permet pas d'atténuer suffisamment les symptômes et où aucune autre cause n'a pu être découverte³.

Les traitements classiques reposant sur l'administration unquotidienne d'un IPP se soldent par un échec chez une proportion considérable de patients quand l'objectif visé est la maîtrise des symptômes. Comparativement aux taux de guérison, qui ont toujours dépassé les 90 % lors des essais portant sur l'issue de traitements de 8 à 12 semaines, les taux enregistrés pour la maîtrise des symptômes oscillent plutôt entre 50 et 65 % (Figure 1)⁷. Chez les patients atteints d'une forme non érosive de RGO, les taux rapportés pour la maîtrise des symptômes sont généralement encore plus faibles que ceux obtenus chez les patients aux prises avec une œsophagite⁸. Notons toutefois que la majorité des essais réalisés chez des patients présentant un RGO non érosif ont duré 4 semaines seulement et que certaines données, du moins celles qui ont été recueillies chez des patients souffrant de brûlures d'estomac n'ayant fait l'objet d'aucun examen, révèlent que la proportion de patients qui voient leurs symptômes s'atténuer augmente avec la poursuite du traitement, celui-ci pouvant aller jusqu'à 12 semaines⁹. Bien que les taux de maîtrise des symptômes soient beaucoup plus élevés avec les IPP qu'avec n'importe quel autre agent utilisé dans le traitement du RGO, il faudra trouver des traitements encore meilleurs en raison du lien profond entre les symptômes et la diminution de la qualité de vie¹⁰.

Les traitements classiques reposant sur l'administration unquotidienne d'un IPP se soldent par un échec chez une proportion considérable de patients quand l'objectif visé est la maîtrise des symptômes.

Le RGO contre le RGO non érosif

Dans ses lignes directrices, l'ACG donne son aval au traitement empirique dans les cas de brûlures d'estomac et de régurgitation, qui ne montrent aucun symptôme alarmant tel qu'une perte pondérale inexplicable ou des signes de saignements, sur la seule présomption d'un RGO sous-jacent⁶. Chez les patients qui réagissent favorablement au traitement, il se peut que l'examen ne soit jamais poussé plus

FIGURE 1 | Les IPP : Plus efficaces pour guérir le RGO que pour en atténuer les symptômes

D'après DEKEL, R., *et al. Drugs*, vol. 64, no 3, 2004, p. 277-295.

loin, empêchant ainsi la reconnaissance des sous-types du RGO que sont l'œsophagite érosive et le RGO non érosif. La meilleure description que l'on

La meilleure description que l'on puisse donner au RGO non érosif est peut-être un RGO qui en est à ses débuts ou une forme légère de RGO. D'autres ont plutôt avancé que le RGO non érosif est une entité distincte, qui risque peu d'évoluer vers l'œsophagite et autres complications.

– acide ou non – chez les patients aux prises avec ce problème puisque, par définition, il ne provoque aucune lésion visible à l'endoscopie. En l'absence de reflux, il est à prévoir que les traitements antireflux se révéleront inefficaces. De la même façon, advenant que ce soit le reflux d'autres constituants du contenu gastrique hormis l'acide qui provoquent les symptômes, ces derniers risquant peut-être moins d'entraîner une œsophagite érosive, la maîtrise de la production d'acide gastrique pourrait aussi se solder par un échec. Si les traitements antisécrétoires se montrent efficaces dans la plupart des cas de RGO non érosif, il n'en demeure pas moins que la concentration d'acide dans la partie basse de l'œsophage est supérieure aux valeurs physiologiques seulement chez la moitié environ des patients atteints de cette affection¹². Dans l'ensemble, la physiopathologie et l'évolution naturelle du RGO non érosif restent entourées d'incertitude.

La prise en charge de l'œsophagite est relativement simple, la relation étroite entre l'excès d'acidité et l'inflammation étant corroborée par les taux

élevés de guérison obtenus en haussant le pH de la partie basse de l'œsophage. Or pour ce qui est du RGO, la relation qui relie la maîtrise de l'acidité et le soulagement des symptômes est plus complexe et sa prise en charge empirique pourrait être grandement améliorée si nous la comprenions mieux. De toutes les théories plausibles expliquant l'apparition d'un RGO non érosif en l'absence de concentrations élevées

Pour ce qui est du RGO, la relation qui relie la maîtrise de l'acidité et le soulagement des symptômes est plus complexe et le traitement de cette affection pourrait être grandement amélioré si nous la comprenions mieux.

d'acide, une des plus solides est très certainement celle qui est fondée sur l'hypersensibilité viscérale¹³. Plusieurs mécanismes sont à l'origine du déclenchement des signaux de douleur, cause profonde des symptômes du RGO non érosif, qui sont envoyés par les récepteurs nociceptifs de la muqueuse œsophagienne. En plus de l'hypersensibilité au reflux faiblement acide¹⁴, on trouve parmi ces mécanismes les altérations microscopiques de l'intégrité de la muqueuse risquant de favoriser le contact entre les nerfs et l'acide et autres constituants du contenu gastrique, d'où l'apparition de symptômes à un pH qui n'est ordinairement pas considéré comme pathologique (Tableau 1)¹⁵.

TABLEAU 1 | Facteurs étiologiques : œsophagite érosive versus RGO non érosif

Œsophagite érosive	RGO non érosif
Excès d'acide gastrique dans l'œsophage	Excès d'acide gastrique dans l'œsophage
Fonctionnement insuffisant du sphincter œsophagien inférieur	Fonctionnement insuffisant du sphincter œsophagien inférieur
Anomalie de la motilité œsophagienne	Anomalie de la motilité œsophagienne Hypersensibilité au reflux faiblement acide Reflux non acide Lésions microscopiques de la muqueuse œsophagienne

Il est possible que certains symptômes évoquant un RGO n'aient rien à voir avec la présence d'acide. Par exemple, les patients ayant un œsophage sensible se plaignent parfois de ressentir des symptômes normalement associés au RGO lorsqu'ils boivent du jus d'agrumes ou de l'alcool, ou qu'ils mangent des tomates ou des plats épicés. L'exposition à ces aliments et boissons n'exacerbe pas forcément le RGO ou le reflux; elle irrite simplement un œsophage qui est déjà sensible ou lésé. Les variations de la motilité imputables à l'altération du péristaltisme peuvent aussi provoquer des symptômes touchant les voies digestives hautes. S'il est vrai que les troubles de la motilité sont bien moins souvent responsables

de ce type de symptômes que les brûlures d'estomac causées par l'acidité, il reste que la manométrie à haute résolution rend leur détection beaucoup plus facile aujourd'hui¹⁶. Dans de tels cas, la surveillance du pH et de l'impédance, ainsi que les techniques manométriques sont de bons moyens pour mettre au jour les causes sous-jacentes des symptômes chez les patients réfractaires aux IPP. Ces méthodes sont toutefois généralement réservées à ceux dont les symptômes persistent malgré l'essai de plusieurs traitements pharmacologiques, notamment l'administration de doses plus élevées ou plus fréquentes d'IPP.

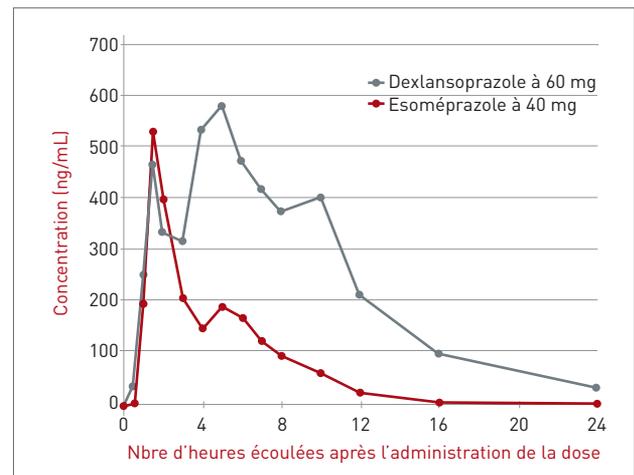
Traitement : améliorer la maîtrise de l'acidité

Dans ses lignes directrices, l'ACG recommande l'administration unquotidienne de doses types d'un IPP dans les cas de symptômes de RGO persistants⁶. La dose type du premier médicament de cette classe, l'oméprazole, est de 20 mg. Les doses types des IPP commercialisés par la suite, dont la biotransformation et les caractéristiques pharmacocinétiques sont légèrement différentes, vont de 20 à 40 mg. En règle générale, les différences entre les IPP de première génération au chapitre de l'efficacité étaient apparemment minimales, voire nulles. Bien qu'aucune étude d'envergure assortie de paramètres cliniques ayant servi à comparer directement les IPP n'ait été effectuée avant l'arrivée de l'esoméprazole, l'énantiomère lévogyre de l'oméprazole, son composé d'origine, les taux de guérison de l'œsophagite et de maîtrise des symptômes enregistrés chez les patients n'ayant fait l'objet d'aucun examen étaient du même ordre de grandeur. Lors des essais effectués avec l'esoméprazole, qui a permis d'accroître le pourcentage de temps caractérisé par un pH supérieur à 4,0 durant l'intervalle posologique de 24 heures¹⁷, les taux de guérison obtenus avec ce médicament se sont révélés supérieurs à ceux rapportés avec les IPP plus anciens, tels que l'oméprazole, mais aussi le lansoprazole, le pantoprazole et le rabéprazole¹⁸.

Les bienfaits relatifs de l'esoméprazole par rapport à ceux des IPP moins récents ayant permis de constater l'avantage conféré par une meilleure maîtrise de l'acidité dans la prise en charge du RGO, les chercheurs se sont par la suite employés à trouver de nouvelles stratégies pour supprimer efficacement l'acidité d'un intervalle posologique à l'autre afin d'améliorer l'issue clinique des traitements. Certaines de ces stratégies ont simplement consisté à doubler la dose des IPP, notamment en les administrant deux fois par jour plutôt qu'une¹⁹ ou à y adjoindre un inhibiteur des récepteurs H₂ de l'histamine²⁰. Ces stratégies pourraient toutefois comporter certains désavantages, l'un d'eux étant qu'elles ne favorisent pas autant la fidélité au traitement

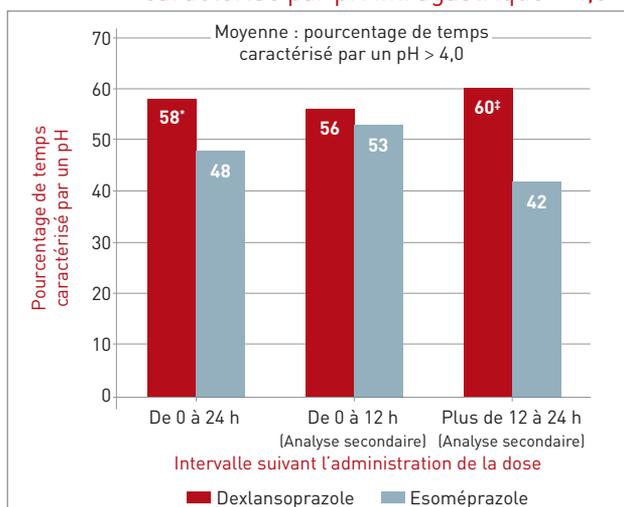
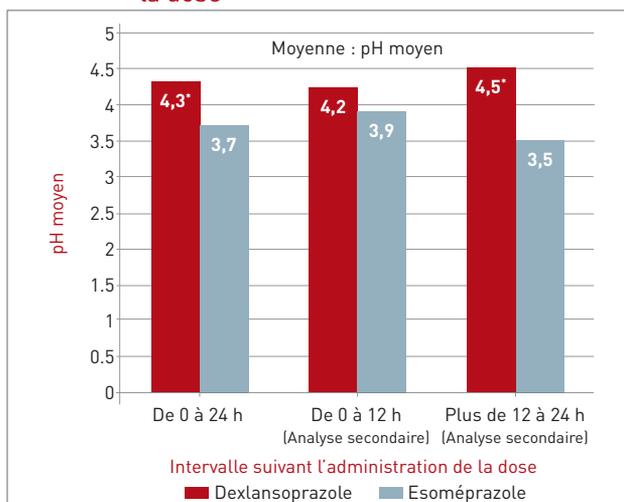
qu'une posologie unquotidienne. Dernièrement, une autre stratégie fondée sur l'utilisation d'un nouvel IPP, le dexlansoprazole, qui est fabriqué selon une technologie permettant la double libération retardée du médicament (technologie permettant la libération du médicament en deux temps afin d'obtenir deux pics de concentration plasmatique distincts), a été mise de l'avant²¹. Au cours d'un essai réalisé avec répartition aléatoire des sujets portant sur la mesure du pH intragastrique, le dexlansoprazole s'est montré plus efficace que l'esoméprazole administré à la dose type, tout comme ce dernier s'était révélé plus efficace que les autres IPP plus anciens (Figure 2)²². Même si le pH moyen mesuré sur une période de 24 heures était supérieur chez les sujets traités par le dexlansoprazole (4,3 vs 3,7; $p < 0,003$), les différences significatives relevées 12 heures et 24 heures après l'administration de la dose pour ce qui est du pourcentage de temps caractérisé par un pH de plus de 4,0 (60 % vs 42 %; $p < 0,001$) et du pH moyen (4,5 vs 3,5; $p < 0,001$) laissent entrevoir une meilleure maîtrise des symptômes de RGO imputables à la production d'acide (Figures 3 et 4).

FIGURE 2 | Courbes de la concentration plasmatique moyenne en fonction du temps



D'après KUKULKA, M., et al. *Clin Exp Gastroenterol*, vol. 4, 2011, p. 213-220.

Lorsqu'il est question du traitement empirique du RGO, on peut raisonnablement s'attendre à ce que les meilleures chances d'obtenir la maîtrise des symptômes viennent d'une suppression de la production d'acide plus marquée durant chaque intervalle posologique. Or il est particulièrement important de réaliser une telle suppression pendant la nuit, puisque 80 % des patients atteints de RGO se plaignent de symptômes nocturnes et que près de la moitié d'entre eux affirment que la qualité de leur sommeil en souffre²³. Compte tenu de l'amélioration modeste obtenue sur le plan thérapeutique en augmentant la dose des IPP administrés une fois par jour, le soulagement insuffisant typiquement observé avec les IPP classiques porte à croire que la suppression de la production d'acide obtenue avec ces médicaments n'est pas assez soutenue. Cette

FIGURE 3 | Pourcentage de temps moyen caractérisé par pH intragastrique > 4,0* $p < 0,01$; † $p < 0,001$.D'après KUKULKA, M., et al. *Clin Exp Gastroenterol*, vol. 4, 2011, p. 213-220.**FIGURE 4 | pH intragastrique moyen durant les 24 heures suivant l'administration de la dose*** $p < 0,001$.D'après KUKULKA, M., et al. *Clin Exp Gastroenterol*, vol. 4, 2011, p. 213-220.

observation est tout à fait logique étant donné que de nouvelles pompes à protons sont formées une fois que les concentrations sériques d'IPP ne sont plus suffisamment élevées pour en inhiber l'activité de manière irréversible. D'ailleurs, les nouvelles pompes à protons sécrétant activement de l'acide qui sont formées vers la fin de l'intervalle posologique de 24 heures réagissent favorablement aux traitements reposant sur l'administration d'IPP dotés d'une plus longue durée d'action, leurs concentrations restant élevées pendant plus longtemps. Pour le moment, les autres stratégies pharmacologiques, comme celles visant à donner plus de tonus au sphincter œsophagien inférieur (SOI), ne semblent pas avoir de bonnes chances de réussite sur le plan clinique, mais elles pourraient s'imposer dans le cadre des études cliniques en cours²⁴. Bien que la chirurgie

visant l'amélioration du fonctionnement du SOI reste une option thérapeutique dans les cas de RGO, les bienfaits qu'elle exerce sur les symptômes provoqués par la production d'acide ne sont pas forcément supérieurs à ceux des IPP²⁵. Les stratégies axées sur la libération prolongée de principes actifs durant la formation des pompes à protons restent donc une des avenues les plus intéressantes à explorer pour soulager encore davantage les symptômes.

Lorsqu'il est question du traitement empirique du RGO, on peut raisonnablement s'attendre à ce que les meilleures chances d'obtenir la maîtrise des symptômes viennent d'une meilleure suppression de la production d'acide durant chaque intervalle posologique.

Conclusion

Chez les patients atteints de RGO, mais ne présentant aucun symptôme alarmant, le traitement empirique au moyen d'un IPP permet à la fois de confirmer le diagnostic et de traiter cette affection. Le taux de réussite obtenu avec les IPP dans le traitement de l'œsophagite est très élevé, les doses types de ces médicaments permettant de guérir la majorité des patients. Aucun autre traitement pharmacologique ne s'est montré supérieur aux IPP pour maîtriser les symptômes. Cela dit, les effets limités des doses types de ces agents suscitent de plus en plus de préoccupations en raison de l'étroite relation entre la persistance des symptômes et l'altération de la qualité de vie qui en découle. Même si la production d'acide n'est pas toujours le facteur dominant chez les patients qui n'obtiennent pas un soulagement satisfaisant de leurs symptômes évoquant un RGO, il est permis d'espérer que l'utilisation d'IPP plus actifs ou une meilleure libération de ces médicaments se traduisent par une suppression encore plus marquée de la production d'acide. Il serait donc bon d'explorer sérieusement cette avenue avant de mener de nouvelles études diagnostiques visant à écarter l'hypothèse des sources de symptômes n'ayant rien à voir avec la production d'acide. ●

Références

- VAKIL, N, S. V. van Zanten, P. Kahrilas, J. Dent et R. Jones. « The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus », *Am J Gastroenterol*, vol. 101, no 8, 2006, p. 1900-1920; questionnaire 43.
- THOMSON, A. B., A. N. Barkun, D. Armstrong, *et al.* « The prevalence of clinically significant endoscopic findings in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian Adult Dyspepsia Empiric Treatment - Prompt Endoscopy (CADET-PE) study », *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 17, no 12, 2003, p. 1481-1491.
- FEDORAK, R. N., S. Veldhuyzen van Zanten et R. Bridges. « Canadian Digestive Health Foundation Public Impact Series: gastroesophageal reflux disease in Canada: incidence, prevalence, and direct and indirect economic impact », *Can J Gastroenterol*, vol. 24, no 7, 2010, p. 431-434.
- BECHER, A. et J. Dent. « Systematic review: ageing and gastro-oesophageal reflux disease symptoms, oesophageal function and reflux oesophagitis », *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 33, no 4, 2011, p. 442-454.
- KARAMANOLIS, G., G. Kotsalidis, K. Triantafyllou, *et al.* « Yield of combined impedance-pH monitoring for refractory reflux symptoms in clinical practice », *J Neurogastroenterol Motil*, vol. 17, no 2, 2011, p. 158-163.
- ARMSTRONG, D., J. K. Marshall, N. Chiba, *et al.* « Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults - update 2004 », *Can J Gastroenterol*, vol. 19, no 1, 2005, p. 15-35.
- DEKEL, R., C. Morse et R. Fass. « The role of proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease », *Drugs*, vol. 64, no 3, 2004, p. 277-295.
- VAN PINXTEREN, B., M. E. Numans, J. Lau, N. J. de Wit, A. P. Hungin et P. A. Bonis. « Short-term treatment of gastroesophageal reflux disease », *J Gen Intern Med*, vol. 18, no 9, 2003, p. 755-763.
- ARMSTRONG, D., S. J. Veldhuyzen van Zanten, A. N. Barkun, *et al.* « Heartburn-dominant, uninvestigated dyspepsia: a comparison of 'PPI-start' and 'H2-RA-start' management strategies in primary care--the CADET-HR Study », *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 21, no 10, 2005, p. 1189-1202.
- BECHER, A. et H. El-Serag. « Systematic review: the association between symptomatic response to proton pump inhibitors and health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease », *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 34, no 6, 2011, p. 618-627.
- FASS R. « Non-erosive reflux disease (NERD) and erosive esophagitis--a spectrum of disease or special entities? », *Z Gastroenterol*, vol. 45, no 11, 2007, p. 1156-1163.
- MARTINEZ, S. D., I. B. Malagon, H. S. Garewal, H. Cui et R. Fass. « Non-erosive reflux disease (NERD)--acid reflux and symptom patterns », *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 17, no 4, 2003, p. 537-545.
- KNOWLES, C. H. et Q. Aziz. « Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease », *Gut*, vol. 57, no 5, 2008, p. 674-683.
- MIWA, H., T. Kondo, T. Oshima, H. Fukui, T. Tomita et J. Watari. « Esophageal sensation and esophageal hypersensitivity - overview from bench to bedside », *J Neurogastroenterol Motil*, vol. 26, no 4, 2010, p. 353-362.
- FARRE, R., F. Fornari, K. Blondeau, *et al.* « Acid and weakly acidic solutions impair mucosal integrity of distal exposed and proximal non-exposed human oesophagus », *Gut*, vol. 59, no 2, 2010, p. 164-169.
- ROMAN, S., F. Zerbib, K. Belhocine, S. B. des Varannes et F. Mion. « High resolution manometry to detect transient lower oesophageal sphincter relaxations: diagnostic accuracy compared with perfused-sleeve manometry, and the definition of new detection criteria », *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 34, no 3, 2011, p. 384-393.
- MINER, P., fils, P. O. Katz, Y. Chen et M. Sostek. « Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study », *Am J Gastroenterol*, vol. 98, no 12, 2003, p. 2616-2620.
- GRALNEK, I. M., G. S. Dulai, M. B. Fennerty et B. M. Spiegel. « Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials », *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 4, no 12, 2006, p. 1452-1458.
- FASS, R. « Proton pump inhibitor failure--what are the therapeutic options? », *Am J Gastroenterol*, vol. 104 [suppl. 2], 2009, p. S33-S38.
- MAINIE, I., R. Tutuian et D. O. Castell. « Addition of a H2 receptor antagonist to PPI improves acid control and decreases nocturnal acid breakthrough », *J Clin Gastroenterol*, vol. 42, no 6, 2008, p. 676-679.
- VAKILY, M., W. Zhang, J. Wu, S. N. Atkinson, D. Mulford. « Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a known active PPI with a novel Dual Delayed Release technology, dexlansoprazole MR: a combined analysis of randomized controlled clinical trials », *Curr Med Res Opin*, vol. 25, no 3, 2009, p. 627-638.
- KUKULKA, M., C. Eisenberg et S. Nudurupati. « Comparator pH study to evaluate the single-dose pharmacodynamics of dually delayed-released dexlansoprazole 60 mg and delayed-release esomeprazole 40 mg. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, vol. 4, 2011, p. 213-220.
- FARUP, C., L. Kleinman, S. Sloan, *et al.* « The impact of nocturnal symptoms associated with gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life », *Arch Intern Med*, vol. 161, no 1, 2001, p. 45-52.
- BLONDEAU, K. « Treatment of gastro-oesophageal reflux disease: the new kids to block », *Neurogastroenterol Motil*, vol. 22, no 8, 2010, p. 836-840.
- GALMICHE, J. P., J. Hatlebakk, S. Attwood, *et al.* « Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial », *JAMA*, vol. 305, no 19, 2011, p. 1969-1977.
- ANVARI, M., C. Allen, J. Marshall, *et al.* « A randomized controlled trial of laparoscopic Nissen fundoplication versus proton pump inhibitors for the treatment of patients with chronic gastroesophageal reflux disease (GERD): 3-year outcomes », *Surg Endosc*, vol. 25, no 8, 2011, p. 2547-2554.

Directeur scientifique invité

Marc Bradette, M. D., FRCP

Chef de service, Département de gastro-entérologie

Pavillon Hôtel-Dieu de Québec

Centre Hospitalier Universitaire de Québec

Québec (Québec)

LES IPP ET LE RGO : LES BESOINS RESTANT À SATISFAIRE

Le RGO nocturne: Ses implications pour la pratique clinique

La plupart des patients qui se plaignent d'avoir des brûlures d'estomac au moins une fois par semaine disent également ressentir des symptômes la nuit. Qu'il se produise le jour ou la nuit, le reflux gastroœsophagien (RGO) est provoqué par la remontée du contenu acide de l'estomac dans la partie basse de l'œsophage. Cela dit, la forme nocturne de RGO pourrait être plus nocive. En effet, comme le corps est en décubitus et donc soumis différemment aux forces de la gravité, l'acide reste plus longtemps en contact avec l'œsophage, ce qui risque davantage de provoquer une œsophagite et ses complications à long terme. Si le traitement du reflux est efficace le jour, il ne l'est pas forcément la nuit pour toutes sortes de raisons, dont l'amenuisement de l'effet pharmacologique des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) qui sont habituellement pris une fois par jour, le matin. Chez bien des patients, par exemple ceux qui souffrent d'apnée du sommeil, le RGO nocturne peut être pour beaucoup dans l'apparition de complications telles que la fatigue durant la journée. Compte tenu de ses caractéristiques et des risques particuliers qu'il comporte, le RGO nocturne doit faire l'objet d'une attention toute spéciale axée sur la maîtrise totale de ses symptômes.

Définition et caractéristiques épidémiologiques

Selon la définition la plus couramment admise, on considère qu'un patient souffre de la forme nocturne de reflux gastro-œsophagien quand ses brûlures

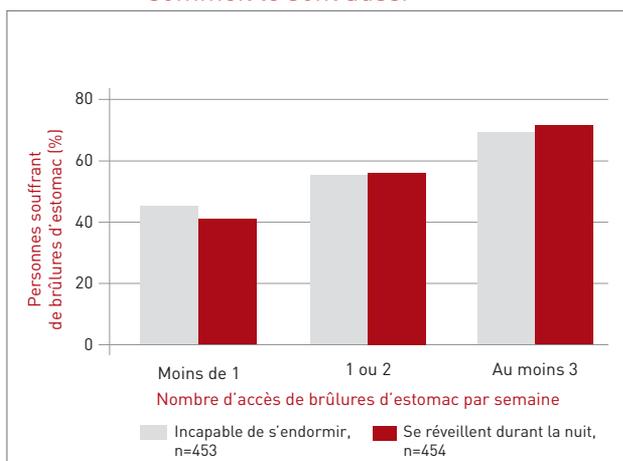
Des sondages réalisés chez un grand nombre de patients atteints de RGO diurne portent à croire que 80 % d'entre eux environ ressentent également des symptômes durant la nuit.

d'estomac ou ses autres symptômes nuisent à son sommeil¹. Le patient peut alors se plaindre qu'il a du mal à s'endormir, qu'il se réveille au milieu de la nuit ou qu'il se sent fatigué le lendemain.

Des sondages réalisés chez un grand nombre de patients atteints de RGO

diurne portent à croire que 80 % d'entre eux environ ressentent également des symptômes durant la nuit^{2,3}. Au cours d'un de ces sondages, 47 % des patients atteints de RGO ont affirmé qu'il leur arrivait parfois, ou même souvent, de se réveiller au milieu de la nuit à cause de leurs symptômes⁴. Un autre sondage a révélé que 63 % des personnes interrogées avaient déclaré que leurs symptômes de RGO perturbaient leur sommeil et que 40 % d'entre elles avaient affirmé que les brûlures d'estomac qu'elles éprouvaient la nuit les empêchaient de fonctionner normalement le lendemain⁵. Or la probabilité de RGO nocturne était directement proportionnelle à la fréquence des symptômes diurnes (Figure 1).

FIGURE 1 | Plus les brûlures d'estomac sont fréquentes, plus les perturbations du sommeil le sont aussi



Adapté de Shaker, R., et al. *Am J Gastroenterol*, vol. 98, n° 7, 2003, p. 1487-1493.

Bien que la plupart des sondages aient incriminé les brûlures d'estomac comme grandes responsables des perturbations du sommeil, les autres symptômes du RGO tels que la régurgitation acide, peuvent aussi y être pour beaucoup. Notons, par exemple, qu'il existe un lien extrêmement fort entre le RGO et l'apnée du sommeil^{6,7}. Les chercheurs ont émis l'hypothèse que ce lien pourrait être le résultat d'un cercle vicieux commençant lorsque le contenu de l'estomac atteint les voies

aériennes supérieures et y provoque des lésions inflammatoires^{8,9}. Selon cette théorie, l'apnée du sommeil, qui est déclenchée ou exacerbée par ces lésions, abaisse la pression intrathoracique, ce qui favorise le reflux, d'où l'augmentation du risque de reflux par la suite, d'aggravation de l'inflammation et d'apnée persistante (Figures 2 et 3). Les autres symptômes extraœsophagiens du RGO, tels que la toux chronique, pourraient aussi être impliqués dans l'altération de la qualité du sommeil ou les autres troubles du sommeil importants sur le plan clinique¹⁰.

FIGURE 2 | Cercle vicieux entre l'apnée du sommeil et l'œsophagite

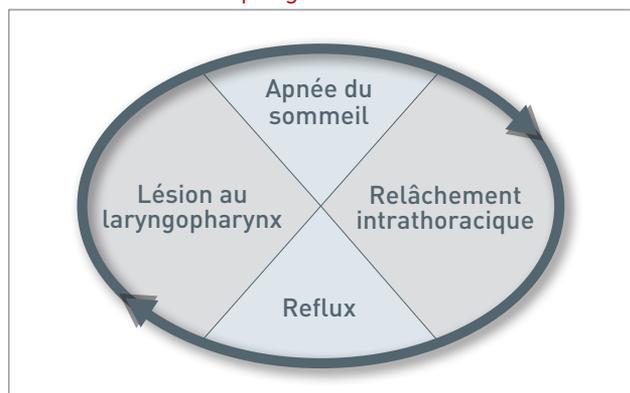
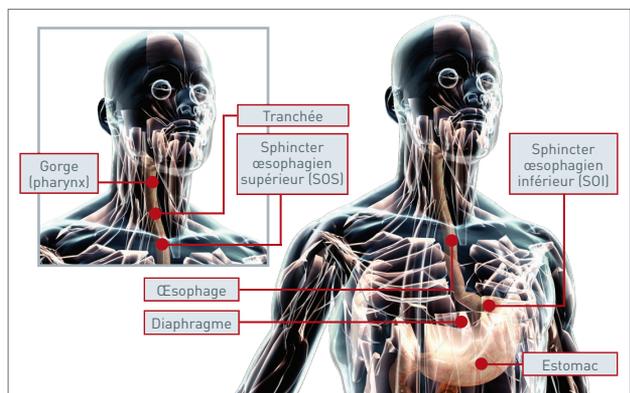


FIGURE 3 | Structures anatomiques gastro-œsophagiennes impliquées dans le RGO nocturne



Répercussions du RGO nocturne sur la qualité de vie

Les effets négatifs du RGO nocturne sur la qualité de vie ont maintes fois été démontrés^{11,12}. Or tout indique que les accès de RGO nocturne sont plus graves que ceux qui surviennent durant la journée. Ils ont en effet été reliés à un risque plus élevé d'œsophagite et de formes graves d'œsophagite¹³, dont l'œsophagite de Barrett¹⁴. Cela peut probablement s'expliquer du fait que le corps étant en position couchée, le contenu acide qui reflue est éliminé plus lentement et reste donc plus longtemps en contact avec l'œsophage, d'où l'augmentation du risque de lésion^{15,16}. La réduction des forces gravitationnelles inhérente à la position couchée peut également faire en sorte que le reflux risque davantage de remonter plus

haut dans l'œsophage, lui donnant ainsi accès aux voies aériennes. Résultat : l'apnée du sommeil et les autres manifestations extraœsophagiennes en sont exacerbées¹⁷.

Tout indique que les accès de RGO nocturne sont plus graves que ceux qui surviennent durant la journée. Ils ont en effet été reliés à un risque plus élevé d'œsophagite, de formes graves d'œsophagite¹³, dont l'œsophagite de Barrett.

En outre, au cours d'une étude ayant servi à comparer 476 personnes atteintes de RGO aux prises avec des symptômes nocturnes à 526 autres atteintes aussi de RGO, mais sans symptômes nocturnes et à 513 témoins, des chercheurs ont fait le rapprochement entre les symptômes nocturnes et une diminution du rendement au travail le

lendemain¹⁹. Cette étude leur a effectivement permis de constater une réduction du rendement au travail et un manque à gagner lié au RGO chez les sujets aux prises avec des symptômes nocturnes, les deux étant extrêmement significatifs sur le plan statistique ($p < 0,0001$) comparativement aux sujets atteints de RGO, mais indemnes de symptômes nocturnes, et aux témoins¹⁹.

Physiopathologie

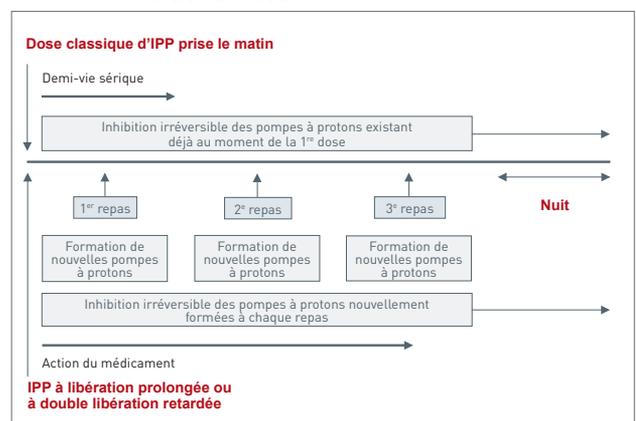
Même si une vaste majorité des patients atteints de RGO diurne ressentent aussi des symptômes importants sur le plan clinique durant la nuit, les facteurs de risque liés à ces derniers pourraient varier. Selon des sondages effectués chez un nombre relativement grand de patients, les facteurs de risque de RGO nocturnes comprendraient les suivants : une fréquence élevée de brûlures d'estomac durant la journée, des symptômes diurnes intenses, des symptômes se manifestant surtout par de la régurgitation, l'ancienneté des symptômes de RGO et un indice de masse corporelle élevé (IMC)^{20, 21}. Comme nous l'avons mentionné précédemment, il existe également un lien entre l'apnée du sommeil et le RGO nocturne. En outre, la probabilité de RGO serait d'autant plus forte que l'apnée est grave⁶. Si la corrélation entre la fréquence et l'intensité des brûlures d'estomac durant le jour peut être attribuée à l'affaiblissement des barrières faisant obstacle au reflux, en raison, par exemple, d'une hernie hiatale²¹, la hausse de l'IMC est, de son côté, susceptible non seulement d'accroître le risque de RGO, mais également de faire en sorte que le contenu gastrique remonte plus haut²².

Le mécanisme fondamental du RGO, qui comprend une exposition acide intensive ou prolongée dans la partie basse de l'œsophage consécutivement à un relâchement transitoire, quoiqu'autrement normal, du sphincter œsophagien inférieur (SOI)²³, est probablement similaire que le RGO se produise le jour

ou la nuit, mais il se peut que les facteurs favorisants soient différents. Par exemple, il a été démontré que les repas pris tard en soirée sont un facteur de risque de RGO durant la nuit²⁴ et que les agents myorelaxants, tels que les benzodiazépines, peuvent exercer un effet plus néfaste la nuit que durant la journée lorsque les patients ne sont plus en position verticale²¹.

Il est possible que l'affaiblissement de la fonction de barrière imputable, entre autres, à une hernie hiatale, joue un rôle majeur dans le RGO nocturne chez certains patients. Cela dit, certaines observations portent à croire que le relâchement transitoire du SOI est semblable chez les patients atteints de ce type de RGO et chez ceux qui en sont indemnes, et que la différence enregistrée au chapitre du risque est plutôt attribuable à une plus grande acidité du contenu gastrique refluant ou à l'élimination plus lente du contenu acide, voire à ces deux facteurs^{23, 25}. Ce constat met en lumière l'importance des antisécrotoires gastriques pour abaisser l'acidité du contenu de l'estomac, une avenue de traitement pour laquelle les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) à administration monoquotidienne pris le matin pourraient se révéler peu utiles. Les IPP se lient de manière irréversible aux pompes à protons stimulées par l'ingestion d'un repas, soit la dernière étape de la sécrétion d'acide gastrique, mais leur demi-vie sérique est relativement brève²⁶. Par conséquent, leur effet supprimeur sur la sécrétion d'acide gastrique s'amenuise lorsque de nouvelles pompes à protons sont formées au moment des repas pris plus tard dans la journée (Figure 4). C'est ce qui pourrait expliquer que le RGO nocturne est souvent plus difficile à traiter et plus susceptible de se solder par une œsophagite grave¹³.

FIGURE 4 | La maîtrise du RGO nocturne pourrait reposer sur une plus longue durée d'action des IPP



Traitement

La maîtrise efficace de la sécrétion d'acide gastrique a été reliée à une réduction du RGO nocturne et partant, des troubles du sommeil²⁷. Les IPP à administration monoquotidienne sont toutefois incapables de maîtriser le RGO nocturne de manière soutenue²⁸. Cette lacune a donné

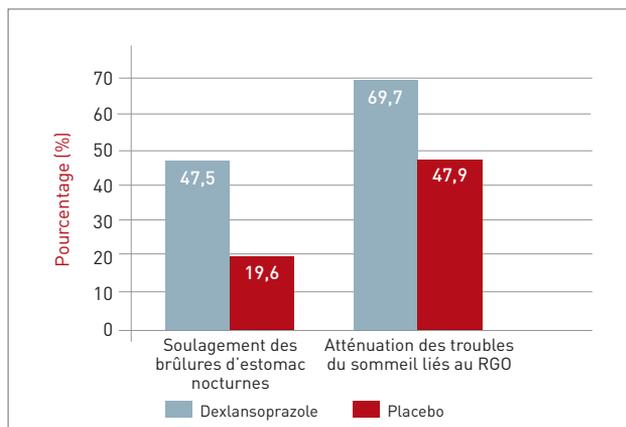
naissance à diverses stratégies visant à améliorer les résultats obtenus avec ces médicaments, y compris leur administration biquotidienne²⁹, leur utilisation monoquotidienne en association avec un antagoniste des récepteurs H₂ pris le soir³⁰ et la création d'IPP à libération prolongée ou à double libération retardée^{31,32}. Bien que les IPP pris deux fois par jour soient efficaces et possiblement supérieurs à l'association IPP et antagoniste des récepteurs H₂, qui produirait une maîtrise de la sécrétion d'acide gastrique de moins bonne qualité durant la nuit, la lourdeur de cette méthode est susceptible de nuire au respect du traitement en raison de son schéma posologique plus exigeant.

Compte tenu des caractéristiques physiopathologiques du RGO et du comportement pharmacocinétique des antisécrétoires gastriques, les IPP à libération prolongée ou à double libération retardée présenteraient des avantages substantiels dans le traitement du RGO nocturne. Dans le cadre d'une étude ayant servi à comparer des doses quotidiennes de 50 mg de rabéprazole à libération prolongée à une dose classique de 40 mg d'esoméprazole, administrée une fois par jour, le taux de guérison de l'œsophagite obtenu à la 8^e semaine était légèrement plus élevé dans les cas d'œsophagite de grade C selon la classification de Los Angeles (LA) avec le premier traitement (80 % vs 75 %), mais le soulagement des symptômes était du même ordre [48,3 % vs 48,2 %]³³. Notons que les chercheurs de cette étude ne se sont pas spécialement penchés sur

les symptômes nocturnes. À l'inverse, une étude sur le dextlansoprazole à libération modifiée (technologie permettant la libération du médicament en deux temps afin d'obtenir deux pics de concentration plasmatique distincts) réalisée expressément chez des personnes atteintes de RGO nocturne a, quant à elle, fait ressortir une réduction nettement significative des symptômes liés au sommeil, de même qu'une amélioration du rendement au travail³². Lors de cet essai mené chez 305 patients, 69,7 % de ceux qui avaient pris le dextlansoprazole ont vu leurs troubles du sommeil s'atténuer contre 47,9 % de ceux qui avaient reçu le placebo ($p < 0,001$) (Figure 5).

D'autres stratégies appliquées seules ou jumelées à la maîtrise de la sécrétion d'acide gastrique peuvent se révéler utiles pour atténuer le RGO nocturne et ses effets indésirables sur le sommeil. Si le fait d'éviter de prendre un repas tard en soirée relève de

FIGURE 5 | Soulagement des symptômes obtenu au terme de l'étude de 4 semaines



D'après FASS, R., et al. *Am J Gastroenterol*, vol. 106, n° 3, 2011, p. 421-431.

la simple logique, les bienfaits obtenus en élevant la tête du lit, quant à eux, sont bien documentés¹. Ces moyens mécaniques sont certes importants, mais le traitement du RGO, qu'il se manifeste le jour ou la nuit, passe obligatoirement par la maîtrise de la sécrétion d'acide gastrique. Le recours à la fundoplication, une technique chirurgicale, a clairement été associé à une atténuation des troubles du sommeil causés par le RGO³⁴. Il est toutefois à prévoir que d'autres méthodes visant la maîtrise de la sécrétion d'acide gastrique, advenant qu'elles se révèlent efficaces en soirée, puissent offrir des bienfaits substantiels sur le plan clinique.

Conclusion

Le RGO nocturne est un trouble extrêmement répandu qui exige une attention toute particulière en raison de ses répercussions majeures sur la qualité de vie, mais aussi de la menace d'œsophagite et de ses complications, comme l'œsophagite de Barrett et l'adénocarcinome de l'œsophage, qu'il représente. Il ne faudrait surtout pas présumer que les traitements qui sont efficaces pour maîtriser les symptômes du RGO durant le jour le seront également pendant la nuit, et ce, pour plusieurs raisons, notamment les caractéristiques physiologiques de la formation des pompes à protons, un phénomène déclenché par l'ingestion des repas. Il convient donc de questionner les patients traités contre le RGO à propos de leurs symptômes nocturnes. Selon leurs réponses, il faudra peut-être apporter des ajustements à leur traitement. L'utilisation d'agents agissant plus longtemps, par exemple, pourrait se révéler utile dans les cas de RGO nocturne. La maîtrise de ce dernier offre une bonne occasion d'améliorer le bien-être des patients. ●

Références

- GERSON, L. B., R. Fass. « A systematic review of the definitions, prevalence, and response to treatment of nocturnal gastroesophageal reflux disease », *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 7, n° 4, 2009, p. 372-378; questionnaire 67.
- FARUP, C., L. Kleinman, S. Sloan, *et al.* « The impact of nocturnal symptoms associated with gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life », *Arch Intern Med*, vol. 161, n° 1, 2001, p. 45-52.
- CHAND, N., D. A. Johnson, M. Tabangin et J. C. Ware. « Sleep dysfunction in patients with gastro-oesophageal reflux disease: prevalence and response to GERD therapy, a pilot study », *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 20, n° 9, 2004, p. 969-974.
- LOCKE, G. R., le 3^e, N. J. Talley, S. L. Fett, A. R. Zinsmeister et L. J. Melton, le 3^e. « Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota », *Gastroenterology*, vol. 112, n° 5, 1997, p. 1448-1456.
- SHAKER, R., D. O. Castell, P. S. Schoenfeld et S. J. Spechler. « Nighttime heartburn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: the results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association », *Am J Gastroenterol*, vol. 98, n° 7, 2003, p. 1487-1493.
- SHEPHERD, K. L., A. L. James, A. W. Musk, M. L. Hunter, D. R. Hillman et P. R. Eastwood. « Gastro-oesophageal reflux symptoms are related to the presence and severity of obstructive sleep apnoea », *J Sleep Res*, vol. 20, n° 1 (partie 2), 2011, p. 241-249.
- SABATE, J. M., P. Jouet, M. Merrouche, *et al.* « Gastroesophageal reflux in patients with morbid obesity: a role of obstructive sleep apnea syndrome? », *Obes Surg*, vol. 18, n° 11, 2008, p. 1479-1484.
- MORSE, C. A., S. F. Quan, M. Z. Mays, C. Green, G. Stephen et R. Fass. « Is there a relationship between obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease? », *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 2, n° 9, 2004, p. 761-768.
- KURIBAYASHI, S., M. Kusano, O. Kawamura, *et al.* « Mechanism of gastroesophageal reflux in patients with obstructive sleep apnea syndrome », *Neurogastroenterol Motil*, vol. 22, n° 6, 2010, p. 611-e172.
- BIRRING, S. S. « New concepts in the management of chronic cough », *Pulm Pharmacol Ther*, vol. 24, n° 3, 2011, p. 334-338.
- GUDA, N., S. Partington et N. Vakil. « Symptomatic gastro-oesophageal reflux, arousals and sleep quality in patients undergoing polysomnography for possible obstructive sleep apnoea », *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 20, n° 10, 2004, p. 1153-1159.
- ORR, W. C., R. Heading, L. F. Johnson et M. Kryger. « Review article: sleep and its relationship to gastro-oesophageal reflux », *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 20 (suppl. 9) 2004, p. 39-46.
- ADACHI, K., H. Fujishiro, T. Katsube, *et al.* « Predominant nocturnal acid reflux in patients with Los Angeles grade C and D reflux esophagitis », *J Gastroenterol Hepatol*, vol. 16, n° 11, 2001, p. 1191-1196.
- ORR, W. C., C. Lackey, M. G. Robinson, L. F. Johnson et J. D. Welsh. « Esophageal acid clearance during sleep in patients with Barrett's esophagus », *Dig Dis Sci*, vol. 33, n° 6, 1988, p. 654-659.
- LAGERGREN, J., R. Bergstrom, A. Lindgren et O. Nyren. « Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma », *N Engl J Med*, vol. 340, n° 11, 1999, p. 825-831.
- ORR, W. C., M. L. Allen et M. Robinson. « The pattern of nocturnal and diurnal esophageal acid exposure in the pathogenesis of erosive mucosal damage », *Am J Gastroenterol*, vol. 89, n° 4, 1994, p. 509-512.
- HELM, J. F., W. J. Dodds, L. R. Pelc, D. W. Palmer, W. J. Hogan et B. C. Teeter. « Effect of esophageal emptying and saliva on clearance of acid from the esophagus », *N Engl J Med*, vol. 310, n° 5, 1984, p. 284-288.
- JACOB, P., P. J. Kahrilas, G. Herzon. « Proximal esophageal pH-metry in patients with 'reflux laryngitis' », *Gastroenterology*, vol. 100, n° 2, 1991, p. 305-310.
- GROSS, M., U. Beckenbauer, J. Burkowitz, H. Walther et B. Brueggenjuergen. « Impact of gastro-oesophageal reflux disease on work productivity despite therapy with proton pump inhibitors in Germany », *Eur J Med Res*, vol. 15, n° 3, 2010, p. 124-130.
- DUBOIS, R. W., D. Aguilar, R. Fass, *et al.* « Consequences of frequent nocturnal gastro-oesophageal reflux disease among employed adults: symptom severity, quality of life and work productivity », *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 25, n° 4, 2007, p. 487-500.
- JOHNSON, D., L. Holmes et J. May. « GERD induced sleep disorders and a reversible driving impairment with esomeprazole-a prospective pilot study », *Am J Gastroenterol*, vol. 105 (suppl. 1), 2010, résumé 11.
- GADDAM, S., P. Maddur, S. Wani, *et al.* « Risk Factors for Nocturnal Reflux in a Large GERD Cohort », *J Clin Gastroenterol*, 2011.
- FASS, R., S. F. Quan, G. T. O'Connor, A. Ervin et C. Iber. « Predictors of heartburn during sleep in a large prospective cohort study », *Chest*, vol. 127, n° 5, 2005, p. 1658-1666.
- BLONDEAU, K., V. Boeckxstaens, L. Van Oudenhove, R. Farre, G. Boeckxstaens, J. Tack. « Increasing body weight enhances prevalence and proximal extent of reflux in GERD patients 'on' and 'off' PPI therapy », *Neurogastroenterol Motil*, 2011.
- IWAKIRI, K., N. Kawami, H. Sano, *et al.* « Mechanisms of excessive esophageal acid exposure in patients with reflux esophagitis », *Dig Dis Sci*, vol. 54, n° 8, 2009, p. 1686-1692.
- PIESMAN, M., I. Hwang, C. Maydonovitch et R. K. Wong. « Nocturnal reflux episodes following the administration of a standardized meal. Does timing matter? », *Am J Gastroenterol*, vol. 102, n° 10, 2007, p. 2128-2134.
- HERSHCOVICI, T., H. Mashimo et R. Fass. « The lower esophageal sphincter », *Neurogastroenterol Motil*, 2011.
- SACHS, G., J. M. Shin et R. Hunt. « Novel approaches to inhibition of gastric acid secretion », *Curr Gastroenterol Rep*, vol. 12, n° 6, 2010, p. 437-447.
- DIMARINO, A. J, fils, K. S. Banwait, E. Eschinger, *et al.* « The effect of gastro-oesophageal reflux and omeprazole on key sleep parameters », *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 22, n° 4, 2005, p. 325-329.
- JOHNSON, D. A. et P. O. Katz. « Nocturnal gastroesophageal reflux disease: issues, implications, and management strategies », *Rev Gastroenterol Disord*, vol. 8, n° 2, 2008, p. 98-108.
- ORR, W. C., A. Craddock et S. Goodrich. « Acidic and non-acidic reflux during sleep under conditions of powerful acid suppression », *Chest*, vol. 131, n° 2, 2007, p. 460-465.
- MAINIE, I., R. Tutuian et D. O. Castell. « Addition of a H2 receptor antagonist to PPI improves acid control and decreases nocturnal acid breakthrough », *J Clin Gastroenterol*, vol. 42, n° 6, 2008, p. 676-679.
- HOWDEN, C. W., E. D. Ballard, F. K. Koch, T. C. Gautille, R. G. Bagin. « Control of 24-hour intragastric acidity with morning dosing of immediate-release and delayed-release proton pump inhibitors in patients with GERD », *J Clin Gastroenterol*, vol. 43, n° 4, 2009, p. 323-326.
- FASS, R., D. A. Johnson, W. C. Orr, *et al.* « The effect of dexlansoprazole MR on nocturnal heartburn and GERD-related sleep disturbances in patients with symptomatic GERD », *Am J Gastroenterol*, vol. 106, n° 3, 2011, p. 421-431.
- LAINÉ, L., P. O. Katz, D. A. Johnson, *et al.* « Randomised clinical trial: a novel rabeprazole extended release 50 mg formulation vs. esomeprazole 40 mg in healing of moderate-to-severe erosive esophagitis - the results of two double-blind studies », *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 33, n° 2, 2011, p. 203-212.
- COHEN, J. A., A. Arain, P. A. Harris, *et al.* « Surgical trial investigating nocturnal gastroesophageal reflux and sleep (STINGERS) », *Surg Endosc*, vol. 17, n° 3, 2003, p. 394-400.

Directeur scientifique invité

Brian Bressler, M. D., M. S., FRCPC

Professeur adjoint d'enseignement clinique en médecine

Division de gastroentérologie

Université de Colombie-Britannique

Vancouver (Colombie-Britannique)

LES IPP ET LE RGO : LES BESOINS RESTANT À SATISFAIRE

Le RGO : L'ère des IPP

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ont supplanté les options thérapeutiques utilisées précédemment dans le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) parce qu'ils permettent d'obtenir une meilleure maîtrise de la sécrétion d'acide gastrique, une caractéristique physiopathologique fondamentale du RGO. Bien que les IPP soient assortis de taux de guérison élevés dans les cas d'œsophagite, il ne fait toutefois de doute pour personne que ces médicaments ne permettent pas d'obtenir un soulagement complet, ou à tout le moins suffisant, des symptômes chez une forte proportion de patients. D'autres stratégies sont appliquées pour mieux maîtriser les symptômes nuisant à la qualité de vie des patients : l'utilisation d'IPP à doses élevées ou à administration biquotidienne, le recours à de nouvelles méthodes de libération visant à accroître l'effet pharmacologique des IPP durant les intervalles posologiques et l'ajout de traitements adjuvants, y compris la correction des habitudes de vie, pour amplifier l'activité des IPP. Les chercheurs se penchent actuellement sur d'autres avenues pharmacologiques hormis la suppression de la sécrétion d'acide gastrique, mais leurs travaux n'ont pas encore abouti à la création de solutions de rechange prêtes pour le marché. Pour que les cliniciens en viennent à envisager d'avoir recours à des stratégies axées sur l'amélioration de la qualité de vie, ils doivent d'abord prendre conscience du nombre élevé de patients qui suivent des traitements classiques au moyen d'IPP et qui sont insatisfaits des résultats obtenus.

Données épidémiologiques

Le reflux transitoire du contenu gastrique dans l'œsophage est un phénomène physiologique normal et fréquent¹. Même s'ils sont majoritairement asymptomatiques, ces accès peuvent se traduire par des brûlures d'estomac épisodiques chez des personnes autrement en santé. Ces brûlures d'estomac épisodiques se soldent par un diagnostic empirique de reflux gastro-œsophagien (RGO) quand leur fréquence, leur chronicité et l'ampleur du fardeau imposé par les symptômes le justifient. Au Canada, environ 17 % des adultes sont aux prises avec des symptômes de RGO d'intensité modérée ou élevée au moins une fois par semaine, soit un pourcentage qui correspond à celui observé ailleurs en Amérique du Nord et en Europe².

Les symptômes du RGO nuisent considérablement à la qualité de vie, qu'ils soient associés ou non à une œsophagite^{3,4}, une manifestation qui n'est pas

Les chercheurs constatent maintenant de plus en plus que le RGO non érosif, le RGO accompagné d'une œsophagite et l'œsophage de Barrett sont des phénotypes indépendants, quoiqu'apparentés, ayant chacun une histoire naturelle qui lui est propre.

essentielle pour poser un diagnostic de RGO⁵. Si les chercheurs ont longtemps cru que le RGO non érosif était un des premiers stades ou une forme légère du RGO, ils constatent maintenant de plus en plus que le RGO non érosif, le RGO accompagné d'une œsophagite et l'œsophage de Barrett, qui se caractérise par une métaplasie de l'épithélium pavimenteux, sont des

phénotypes indépendants, quoiqu'apparentés, ayant chacun une histoire naturelle qui lui est propre⁶. Selon les estimations, l'endoscopie ne révèle aucune œsophagite chez de 50 à 85 % des patients atteints de RGO⁷. Le RGO non érosif évolue vers l'œsophagite chez seulement 10 % environ des patients souffrant de cette affection, qui font l'objet d'un long suivi⁵. Le processus physiopathologique des brûlures d'estomac fonctionnelles, c'est-à-dire des brûlures d'estomac non accompagnées de lésions ou d'anomalies après exposition à de l'acide gastrique dans le cadre d'étude sur le pH, n'est toujours pas élucidé et pourrait comprendre plusieurs sous-composantes, dont certaines se caractérisent par des anomalies de la motilité⁸.

D'autres observations, par exemple les différences recensées au chapitre des facteurs de risque dominants, portent à croire que le RGO non érosif et l'œsophagite érosive, deux entités indépendantes pourraient pourtant être apparentées. Si certains facteurs de risque répertoriés sont commun à ces deux entités, il n'en demeure pas moins qu'un poids corporel élevé et la présence d'une hernie hiatale sont plus étroitement liés à l'œsophagite, tandis

que les troubles psychologiques concomitants et les symptômes extraœsophagiens sont plus répandus chez les patients aux prises avec un RGO non érosif⁹. En outre, ces derniers réagissent moins favorablement aux traitements par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)⁹. Il est ressorti d'une étude que la proportion de patients réfractaires aux IPP était presque trois fois plus élevée chez les patients atteints de RGO non érosif que chez ceux présentant une œsophagite (16,7 % vs 6 %) ¹⁰.

La pratique courante veut que l'on offre un traitement au patient sans d'abord chercher à savoir s'il souffre de RGO non érosif ou d'une œsophagite. Selon les lignes directrices canadiennes, il n'est pas nécessaire de procéder à un examen endoscopique, sauf si le patient présente des symptômes alarmants, tels qu'une perte de poids involontaire, des signes de sang dans le tube digestif ou une anémie inexplicée ou s'il s'agit d'écarter la possibilité d'un œsophage de Barrett⁵. L'endoscopie et les autres méthodes d'examen à visée diagnostique, comme la surveillance du pH œsophagien, peuvent aussi convenir aux patients manifestant des symptômes atypiques (par ex., de la dysphagie, des douleurs à la poitrine ou des vomissements).

On ne s'explique pas encore tout à fait ce qui a pu provoquer la hausse de la prévalence du RGO observée au cours des vingt dernières années¹¹. Elle pourrait être imputable à de nombreux facteurs, tels que l'incidence de plus en plus élevée d'obésité, un facteur de risque de RGO¹². Indépendamment du fait que la prévalence croissante du RGO puisse être associée à la multiplication des cas d'œsophage de Barrett et d'adénocarcinome de l'œsophage¹³, le RGO peut en lui-même être considéré comme une maladie grave et sa prise en charge doit viser la maîtrise totale de ses symptômes. Des données fiables sont venues confirmer que le RGO génère des coûts directs et indirects substantiels pour le système de soins de santé¹⁴. En outre, s'ils ne sont pas maîtrisés suffisamment, voire pas du tout, les symptômes du RGO peuvent non seulement perturber de nombreux aspects de la qualité de vie, tels que la perception globale de l'état de santé général, mais ils peuvent aussi bouleverser les habitudes alimentaires, troubler le sommeil et réduire la productivité^{15,16}.

Le processus physiopathologique lié à la sécrétion d'acide gastrique

Bien que les chercheurs aient fait le rapprochement entre les symptômes d'une part et l'ampleur et la durée du reflux du contenu acide de l'estomac d'autre part¹⁷, il semble aussi y avoir une grande variation pour ce qui est du seuil auquel les symptômes sont déclenchés, que celui-ci soit établi d'après le pH ou la durée du reflux¹⁸. Lorsque les IPP ont été lancés sur le marché, ils ont supplanté les antagonistes des récepteurs H₂ parce qu'ils permettaient d'obtenir une

inhibition de la sécrétion d'acide gastrique à la fois plus marquée et de plus longue durée¹⁹, leur action s'exerçant sur la voie finale de la production d'acide gastrique par les cellules pariétales. L'existence d'une relation directe entre la suppression de la sécrétion d'acide gastrique, l'élimination des symptômes et la guérison de l'œsophagite présente un grand intérêt en pharmacologie et en chirurgie lorsqu'il s'agit de traiter les cas de RGO²⁰.

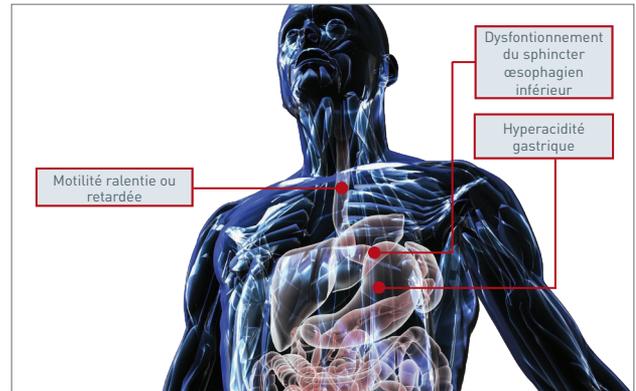
Les IPP exercent leur action en se liant de manière irréversible aux pompes à protons produites par les cellules pariétales, ce qui entrave l'échange d'hydrogène et de potassium qui est essentiel à la sécrétion d'acide gastrique²¹. Grâce à cette irréversibilité, la sécrétion d'acide gastrique n'est rétablie qu'une fois que de nouvelles pompes à protons sont synthétisées, leur formation étant stimulée par l'ingestion d'un repas²². Comme la demi-vie sérique des IPP n'est que de deux à trois heures²¹, la liaison de ces agents aux pompes à protons et l'inhibition de ces dernières qui en découle sont relativement brèves. Certes, l'administration de doses élevées d'IPP permet à ces agents d'inhiber un plus grand nombre de pompes à protons existantes, mais l'amélioration obtenue reste minime²³. La suppression de la sécrétion d'acide gastrique se poursuit en raison de l'irréversibilité des liaisons, mais l'effet obtenu s'amenuise au fur et à mesure que de nouvelles pompes à protons sont synthétisées²¹.

La suppression de la production d'acide gastrique au moyen des IPP vise à rehausser le pH du contenu gastrique refluant dans l'œsophage afin de réduire le risque de lésion et de raréfier les symptômes imputables à l'acidité. Une autre stratégie consiste à renforcer la barrière qui empêche le contenu de l'estomac de remonter dans l'œsophage. C'est la raison d'être de la fundoplication et la base logique des nombreuses autres interventions endoscopiques, la plupart d'entre elles n'ayant toutefois pas encore fait preuve de bienfaits évidents et durables²⁴. Les chercheurs se sont employés à créer des agents pharmacologiques permettant de renforcer le sphincter œsophagien inférieur (SOI), le principal obstacle physiologique empêchant le reflux, comme solution de rechange à la suppression de la sécrétion d'acide gastrique²⁵. Ces tentatives, tout comme celles qui visaient à trouver de nouveaux moyens pharmacologiques pour maîtriser la sécrétion d'acide gastrique, n'ont toutefois pas encore abouti à la conception de traitements sûrs et efficaces (Figure 1).

Les besoins restant à satisfaire en matière de traitement du RGO

L'amélioration du traitement du RGO s'impose, les doses types d'IPP ne permettant pas à un pourcentage considérable de patients d'obtenir un soulagement satisfaisant de leurs symptômes. De 20 à 30 % des patients atteints d'une œsophagite visible

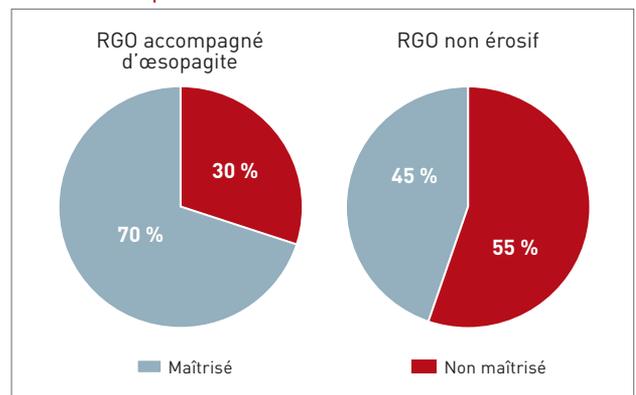
FIGURE 1 | Le RGO persistant expliqué



à l'endoscopie continuent d'éprouver des symptômes même après que leurs lésions se soient cicatrisées²⁶. Moins de 50 % des patients aux prises avec un RGO non érosif voient leurs symptômes disparaître complètement grâce aux doses types d'IPP (Figure 2)⁷. Le pourcentage de patients qui parviennent à éliminer complètement leurs symptômes nocturnes au moyen de doses types d'IPP est encore plus faible, que le RGO soit érosif ou non²⁷. Au cours d'un sondage mené aux États-Unis, 80 % de tous les patients traités par des IPP ont affirmé qu'ils avaient ressenti des symptômes dans les 30 jours précédents²⁸. De ce pourcentage, 22 % prenaient des IPP deux fois par jour et près de la moitié prenaient un autre agent en plus, soit un antagoniste des récepteurs H₂ ou un antiacide, par exemple.

L'amélioration du traitement du RGO s'impose, les doses classiques d'IPP ne permettant pas à un pourcentage considérable de patients d'obtenir un soulagement satisfaisant de leurs symptômes.

FIGURE 2 | Patients dont les symptômes ne sont pas maîtrisés suffisamment



Même si la disparition complète et rapide des symptômes est plus fréquente chez les patients atteints d'œsophagite, les médecins traitants ignorent généralement s'il y a présence ou non d'inflammation. Il reste que le traitement doit aussi viser à soulager les symptômes, que les patients soient atteints

d'œsophagite ou non, puisque leur persistance se traduit par une altération de la qualité de vie comparable à celle que subissent les patients ayant survécu à un accident coronarien²⁹. Chez les patients ayant qualifié leurs symptômes d'incommodants, le RGO donne lieu à des augmentations considérables de l'absentéisme, à une diminution de la productivité au travail et à une hausse de l'utilisation des services de soins de santé³⁰.

Quand l'endoscopie révèle la présence d'une œsophagite, la guérison de cette dernière devient alors un objectif majeur. S'il n'est pas traité, le RGO risque d'évoluer vers l'œsophage de Barrett et l'adénocarcinome de l'œsophage³¹. Quand, à l'inverse, l'endoscopie ne révèle aucune lésion, le patient peut se sentir rassuré, mais ses symptômes de RGO ne doivent pas être pris à la légère s'ils l'empêchent de vaquer normalement à ses activités quotidiennes. Il se peut que l'efficacité supérieure des IPP comparativement à celle des options thérapeutiques utilisées antérieurement contre le RGO ait laissé dans l'ombre la proportion importante de patients qui n'obtiennent pas un soulagement suffisant de leurs symptômes avec ces agents. Or les chercheurs cliniciens se penchent de plus en plus sur cette lacune. Il leur faudra également chercher à mieux comprendre les causes du reflux gastro-œsophagien fonctionnel et à se faire une idée exacte des traitements susceptibles d'être efficaces contre cette affection. D'ordinaire, les IPP se montrent inefficaces chez les patients ayant reçu un tel diagnostic⁸, celui-ci pouvant englober un large éventail de troubles, y compris ceux découlant de problèmes de motilité ou des conséquences de troubles de l'humeur psychogènes.

Les prochaines étapes du traitement du RGO

Quiconque veut prendre en charge les patients traités à l'aide d'IPP qui n'obtiennent pas un soulagement convenable de leurs symptômes de RGO doit absolument tenir compte de la fidélité au traitement et des autres causes possibles de douleur ou de malaise, l'angor n'étant pas la moindre d'entre elles. Cela dit, chez les patients autrement en santé et fidèles à leur traitement, il se peut que le problème provienne tout simplement d'une maîtrise insuffisante de la sécrétion d'acide gastrique. La persistance des symptômes chez certains patients seulement atteints de RGO traité au moyen de doses types d'IPP, mais pas tous, pourrait s'expliquer par des différences de sensibilité de la muqueuse œsophagienne au contact de l'acide. Même s'il y a effectivement une corrélation entre la survenue des symptômes et l'ampleur de l'exposition au contenu acide de l'estomac chez les patients aux prises avec un RGO non érosif, comme c'est le cas de ceux atteints d'œsophagite, force est de constater que le seuil de sensibilité interindividuel varie³². C'est pourquoi la recherche d'une meilleure maîtrise des

symptômes est toujours restée essentiellement axée sur l'amélioration de la maîtrise de la sécrétion d'acide gastrique.

Contrairement à l'administration de doses élevées d'IPP qui, somme toute, ne permet pas de maîtriser beaucoup mieux la sécrétion d'acide gastrique³³, les schémas posologiques biquotidiens permettent de régler le problème de la formation de nouvelles pompes à protons et de mieux maîtriser les symptômes, y compris ceux se manifestant la nuit³⁴. En revanche, ils peuvent miner la fidélité au traitement des patients, notamment en raison de l'importance de synchroniser l'administration des médicaments avec la formation des pompes stimulée par les repas.

Une autre solution en théorie fort attrayante consiste à augmenter la durée de l'effet des IPP administrés une fois par jour en prolongeant leur activité antisécrétoire. Plusieurs IPP possédant des caractéristiques pharmacocinétiques uniques ont été étudiés dans le cadre d'essais cliniques. L'un d'eux est le dexlansoprazole, qui est maintenant homologué au Canada. Le dexlansoprazole, un IPP doté d'une structure apparentée à celle du lansoprazole³⁵, mais d'une activité plus forte, est présenté en capsules renfermant un mélange de deux types de granules gastrorésistantes qui permettent d'obtenir deux pics de concentration distincts³⁶. Le premier se produit au bout d'une ou deux heures après l'administration du médicament, comme c'est le cas avec les autres IPP, et le second, de trois à quatre heures plus tard, ce qui lui permet d'agir plus longtemps, pendant la formation de nouvelles pompes à protons.

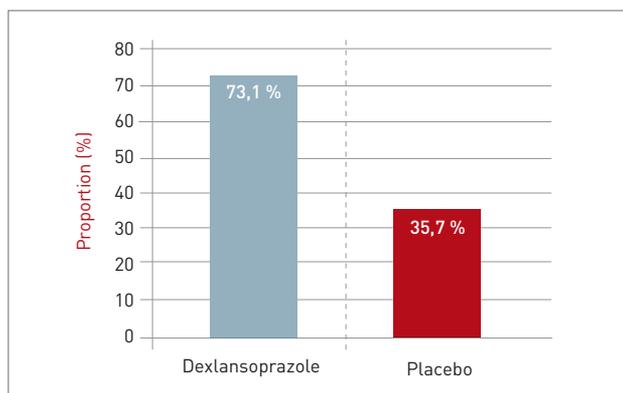
Une autre solution en théorie fort attrayante consiste à prolonger l'effet antisécrétoire des IPP administrés une fois par jour.

Si l'homologation du dexlansoprazole reposait sur des essais classiques réalisés à double insu et avec contrôle placebo visant à démontrer l'efficacité et l'innocuité de cet agent³⁷, des études plus récentes ont porté sur son utilisation dans le traitement d'affections contre lesquelles les autres IPP se sont révélés moins efficaces, notamment le RGO nocturne. Au cours de la toute dernière étude, 305 patients souffrant de brûlures d'estomac durant la nuit ont été répartis au hasard de manière à recevoir 30 mg de dexlansoprazole ou un placebo³⁸. Or non seulement le dexlansoprazole s'est-il montré très efficace pour ce qui est du critère d'évaluation principal de cette étude (nombre de nuits sans brûlures d'estomac; 73,1 % vs 35,7 %; $p < 0,001$) (Figure 3), mais il a aussi été relié à des améliorations significatives de la qualité du sommeil et de la productivité au travail.

Les chercheurs ont essayé d'autres modes de libération semblables avec le tentaprazole et

un promédicament, l'oméprazole, dans l'espoir d'améliorer les paramètres pharmacocinétiques des IPP^{39, 40}. Ces études ont confirmé la faisabilité de cette ligne de conduite, ce qui est encourageant compte tenu du nombre restreint de solutions de rechange qui existent. Bien que d'autres axes pharmacologiques aient déjà semblé prometteurs, tels que les inhibiteurs potassiques compétitifs de la production d'acide gastrique et les inhibiteurs du relâchement transitoire du sphincter œsophagien inférieur (SOI), les travaux en ce sens ont presque tous été abandonnés pour cause d'effets indésirables inattendus. Ces deux théories étaient fondées sur la réduction de la quantité d'acide atteignant la partie basse de l'œsophage. Or les tentatives visant à bonifier les caractéristiques pharmacocinétiques des IPP semblent pour l'heure, la meilleure avenue pharmacologique à explorer pour améliorer le traitement du RGO.

FIGURE 3 | Degré de satisfaction du critère l'évaluation principal, le nombre de nuits sans brûlures d'estomac



D'après FASS, R., et al. *Am J Gastroenterol*, vol. 106, n° 3, 2011, p. 421-431.

Conclusion

Il se peut que l'efficacité supérieure des IPP comparativement à celle des options thérapeutiques utilisées précédemment contre le RGO et d'autres troubles gastro-intestinaux liés à la production d'acide gastrique ait laissé dans l'ombre la proportion importante de patients qui n'obtiennent pas un soulagement suffisant de leurs symptômes avec des doses types de ces agents. Cela est en train de changer. Si les IPP permettent d'obtenir des taux élevés de guérison de l'œsophagite, il n'en demeure pas moins que 30 % environ des patients présentant de l'inflammation et un pourcentage encore plus élevé de patients exempts d'œsophagite continuent d'être incommodés par des symptômes. Par ailleurs, c'est la nuit que la maîtrise des symptômes est la plus déficiente. Même si l'augmentation des prises quotidiennes de médicament peut être une solution pour une certaine proportion de patients, la modification des paramètres pharmacocinétiques visant à prolonger la biodisponibilité du principe actif aux fins de liaison à la pompe à proton en est certes une autre. Il est à prévoir que toute tentative de repérer les patients aux prises avec des symptômes persistants et leur traitement au moyen de méthodes de traitement différentes pourraient être récompensés par une amélioration considérable de la qualité de vie et du bien-être de ces patients. ●

Références

1. ORLANDO, R. C. « The pathogenesis of gastroesophageal reflux disease: the relationship between epithelial defense, dysmotility, and acid exposure », *Am J Gastroenterol*, vol. 92 (suppl. 4), 1997, p. 3S-5S; discussion S-7S.
2. TOUGAS, G., Y. Chen, P. Hwang, M. M. Liu et A. Eggleston. « Prevalence and impact of upper gastrointestinal symptoms in the Canadian population: findings from the DIGEST study. Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study », *Am J Gastroenterol*, vol. 94, n° 10, 1999, p. 2845-2854.
3. REVICKI, D. A., M. Wood, P. N. Maton et S. Sorensen. « The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life », *Am J Med*, vol. 104, n° 3, 1998, p. 252-258.
4. EL-DIKA, S., G. H. Guyatt, D. Armstrong, et al. « The impact of illness in patients with moderate to severe gastro-esophageal reflux disease », *BMC Gastroenterol*, vol. 5, 2005, p. 23.
5. ARMSTRONG, D., J. K. Marshall, N. Chiba, et al. « Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults - update 2004 », *Can J Gastroenterol*, vol. 19, n° 1, 2005, p. 15-35.
6. FASS, R. « Non-erosive reflux disease (NERD) and erosive esophagitis--a spectrum of disease or special entities? », *Z Gastroenterol*, vol. 45, n° 11, 2007, p. 1156-1163.
7. EL-SERAG, H. B. « Epidemiology of non-erosive reflux disease », *Digestion*, vol. 78 (suppl. 1), 2008, p. 6-10.
8. FASS, R. et G. Tougas. « Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain », *Gut*, vol. 51, n° 6, 2002, p. 885-892.
9. DEAN, B. B., A. D. Gano, fils, K. Knight, J. J. Ofman et R. Fass. « Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease », *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 2, n° 8, 2004, p. 656-664.
10. LEE, E. S., N. Kim, S. H. Lee, et al. « Comparison of risk factors and clinical responses to proton pump inhibitors in patients with erosive oesophagitis and non-erosive reflux disease », *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 30, n° 2, 2009, p. 154-164.
11. EL-SERAG, H. B. « Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review », *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 5, n° 1, 2007, p. 17-26.
12. SONNENBERG, A. « Effects of environment and lifestyle on gastroesophageal reflux disease », *Dig Dis*, vol. 29, n° 2, 201, p. 229-234.
13. RYAN, A. M., M. Duong, L. Healy, et al. « Obesity, metabolic syndrome and esophageal adenocarcinoma: Epidemiology, etiology and new targets », *Cancer Epidemiol*, 2011.
14. FEDORAK, R. N., S. Veldhuyzen van Zanten et R. Bridges. « Canadian Digestive Health Foundation Public Impact Series: gastroesophageal reflux disease in Canada: incidence, prevalence, and direct and indirect economic impact », *Can J Gastroenterol*, vol. 24, n° 7, 2010, p. 431-434.
15. GISBERT, J. P., A. Cooper, D. Karagiannis, et al. « Impact of gastroesophageal reflux disease on patients' daily lives: a European observational study in the primary care setting », *Health Qual Life Outcomes*, vol. 7, 2009, p. 60.
16. LIKER, H. R., P. Ducrotte et P. Malfertheiner. « Unmet medical needs among patients with gastroesophageal reflux disease: a foundation for improving management in primary care », *Dig Dis*, vol. 27, n° 1, 2009, p. 62-67.
17. WANG, C. et R. H. Hunt. « Precise role of acid in non-erosive reflux disease », *Digestion*, vol. 78 (suppl. 1), 2008, p. 31-41.
18. SMITH, J. L., A. R. Opekun, E. Larkai et D. Y. Graham. « Sensitivity of the esophageal mucosa to pH in gastroesophageal reflux disease », *Gastroenterology*, vol. 96, n° 3, 1989, p. 683-689.
19. KATZ, P. O. et D. A. Johnson. « Control of Intragastric pH and Its Relationship to Gastroesophageal Reflux Disease Outcomes », *J Clin Gastroenterol*, 2011.
20. BELL, N. J., D. Burget, C. W. Howden, J. Wilkinson et R. H. Hunt. « Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease », *Digestion*, vol. 51 (suppl. 1), 1992, p. 59-67.
21. SACHS, G., J. M. Shin et C. W. Howden. « Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors », *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 23 (suppl. 2), 2006, p. 2-8.
22. SAVARINO, V., F. Di Mario et C. Scarpignato. « Proton pump inhibitors in GORD An overview of their pharmacology, efficacy and safety », *Pharmacol Res*, vol. 59, n° 3, 2009, p. 135-153.
23. ORLANDO, R. C., S. Liu et M. Illueca. « Relationship between esomeprazole dose and timing to heartburn resolution in selected patients with gastroesophageal reflux disease », *Clin Exp Gastroenterol*, vol. 3, 2010, p. 117-125.
24. CHEN, D., C. Barber, P. McLoughlin, P. Thavaneswaran, G. G. Jamieson et G. J. Maddern. « Systematic review of endoscopic treatments for gastro-oesophageal reflux disease », *Br J Surg*, vol. 96, n° 2, 2009, p. 128-136.
25. BOECKXSTAENS, G. E., H. Beaumont, V. Mertens, et al. « Effects of lesogaberan on reflux and lower esophageal sphincter function in patients with gastroesophageal reflux disease », *Gastroenterology*, vol. 139, n° 2, 2010, p. 409-417.
26. YUAN, Y. et R. H. Hunt. « Evolving issues in the management of reflux disease? », *Curr Opin Gastroenterol*, vol. 25, n° 4, 2009, p. 342-351.
27. TYTGAT, G. N. « Are there unmet needs in acid suppression? », *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, vol. 18 (suppl. 1), 2004, p. 67-72.
28. CHEY, W. D., R. R. Mody et E. Izat. « Patient and physician satisfaction with proton pump inhibitors (PPIs): are there opportunities for improvement? », *Dig Dis Sci*, vol. 55, n° 12, 2010, p. 3415-3422.
29. KULIG, M., A. Leodolter, M. Vieth, et al. « Quality of life in relation to symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease-- an analysis based on the ProGERD initiative », *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 18, n° 8, 2003, p. 767-776.
30. TOGHANIAN S., P. Wahlqvist, D. A. Johnson, S. C. Bolge et B. Liljas. « The burden of disrupting gastro-oesophageal reflux disease: a database study in US and European cohorts », *Clin Drug Investig*, vol. 30, n° 3, 2010, p. 167-178.
31. GILBERT, E. W., R. A. Luna, V. L. Harrison et J. G. Hunter. « Barrett's esophagus: a review of the literature », *J Gastrointest Surg*, vol. 15, n° 5, 2011, p. 708-718.
32. CHUA, Y. C. et Q. Aziz. « Perception of gastro-oesophageal reflux », *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, vol. 24, n° 6, 2010, p. 883-891.
33. GURSOY, O., D. Memis et N. Sut. « Effect of proton pump inhibitors on gastric juice volume, gastric pH and gastric intramucosal pH in critically ill patients : a randomized, double-blind, placebo-controlled study », *Clin Drug Investig*, vol. 28, n° 12, 2008, p. 777-782.
34. KATZ, P. O., J. G. Hatlebakk et D. O. Castell. « Gastric acidity and acid breakthrough with twice-daily omeprazole or lansoprazole », *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 14, n° 6, 2000, p. 709-714.
35. HERSHCOVICI, T., L. K. Jha et R. Fass. « Dexlansoprazole MR - A review », *Ann Med*, vol. 43, n° 5, 2011, p. 366-374.
36. EMERSON, C. R. et N. Marzella. « Dexlansoprazole: A proton pump inhibitor with a dual delayed-release system », *Clin Ther*, vol. 32, n° 9, 2010, p. 1578-1596.
37. SHARMA, P., N. J. Shaheen, M. C. Perez, et al. « Clinical trials: healing of erosive esophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation--results from two randomized controlled studies », *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 29, n° 7, 2009, p. 731-741.
38. FASS, R., D. A. Johnson, W. C. Orr, et al. « The effect of dexlansoprazole MR on nocturnal heartburn and GERD-related sleep disturbances in patients with symptomatic GERD », *Am J Gastroenterol*, vol. 106, n° 3, 2011, p. 421-431.
39. HUNT, R. H., D. Armstrong, M. Yaghoobi, et al. « Predictable prolonged suppression of gastric acidity with a novel proton pump inhibitor, AGN 201904-Z », *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 28, n° 2, 2008, p. 187-199.
40. HUNT, R. H., D. Armstrong, M. Yaghoobi et C. James. « The pharmacodynamics and pharmacokinetics of S-tenatoprazole-Na 30 mg, 60 mg and 90 mg vs. esomeprazole 40 mg in healthy male subjects », *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 31, n° 6, 2010, p. 648-657.