



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE

LYON SUD – CHARLES MERIEUX

Année 2014

**Facteurs associés à l'absence de réponse aux  
inhibiteurs de la pompe à proton chez des patients  
adressés pour pH-impédancemétrie œsophagienne**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard – Lyon 1  
et soutenue publiquement le 12 septembre 2014  
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

**Aurélien GARROS**  
**né le 30 octobre 1986**  
**à Bordeaux**

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1  
FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE  
LYON SUD – CHARLES MERIEUX

**Facteurs associés à l'absence de réponse aux inhibiteurs de la pompe à proton chez des patients adressés pour pH-impédancemétrie œsophagienne**

Thèse

Aurélien GARROS

COMPOSITION DU JURY

Président	Monsieur le Professeur F MION	UFR Claude Bernard Lyon-Est
Assesseurs	Monsieur le Professeur J-C SOUQUET	UFR Claude Bernard Lyon-Est
	Monsieur le Professeur J-C SAURIN	UFR Claude Bernard Lyon-Sud
	Monsieur le Professeur G PONCET	UFR Claude Bernard Lyon-Est
Directrice	Madame le Docteur S ROMAN	UFR Claude Bernard Lyon-Est

## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

---

Président de l'Université	François-Noël GILLY
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	François-Noël GILLY
Directeur Général des Services	Alain HELLEU

### **SECTEUR SANTE**

UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Jérôme ETIENNE
UFR DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD - CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)	Directeur : Christine VINCIGUERRA
UFR D'ODONTOLOGIE	Directeur : Denis BOURGEOIS
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION	Directeur : Yves MATILLON
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Anne-Marie SCHOTT

### **SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES**

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien DE MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
POLYTECH LYON	Directeur : Pascal FOURNIER
I.U.T.	Directeur : Christophe VITON
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Véronique MAUME- DESCHAMPS
I.U.F.M.	Directeur : Régis BERNARD
CPE LYON	Directeur : Gérard PIGNAULT
OBSERVATOIRE DE LYON	Directeur : Bruno GUIDERDONI

## U.F.R. FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD-CHARLES MERIEUX

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle)**

BELLON Gabriel	Pédiatrie
BERGER Françoise	Anatomie et Cytologie pathologiques
CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales
COIFFIER Bertrand	Hématologie ; Transfusion
COLLET Lionel	Physiologie / O.R.L.
DEVONEC Marian	Urologie
DUBREUIL Christian	O.R.L.
GILLY François-Noël	Chirurgie générale
GUEUGNIAUD Pierre-Yves	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
LAVILLE Martine	Nutrition
MORNEX Françoise	Cancérologie ; Radiothérapie
PACHECO Yves	Pneumologie
PEIX Jean-Louis	Chirurgie Générale
PERRIN Paul	Urologie
SAMARUT Jacques	Biochimie et Biologie moléculaire
SAUMET Jean Louis	Physiologie
VALETTE Pierre Jean	Radiologie et imagerie médicale
VITAL DURAND Denis	Thérapeutique

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)**

ANDRE Patrice	Bactériologie – Virologie
BERGERET Alain	Médecine et Santé du Travail
BONNEFOY Marc	Médecine Interne, option Gériatrie
BROUSSOLLE Christiane	Médecine interne ; Gériatrie et biologie vieillissement
BROUSSOLLE Emmanuel	Neurologie
BURILLON-LEYNAUD Carole	Ophtalmologie
CAILLOT Jean Louis	Chirurgie générale
CARRET Jean-Paul	Anatomie - Chirurgie orthopédique

ECOCHARD René	Bio-statistiques
FLANDROIS Jean-Pierre	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
FLOURIE Bernard	Gastroentérologie ; Hépatologie
FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie
GIAMMARILE Francesco	Biophysique et Médecine nucléaire
GLEHEN Olivier	Chirurgie Générale
GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique ; gynécologie médicale
GUERIN Jean-Claude	Pneumologie
KIRKORIAN Gilbert	Cardiologie
LLORCA Guy	Thérapeutique
MAGAUD Jean-Pierre	Hématologie ; Transfusion
MALICIER Daniel	Médecine Légale et Droit de la santé
MATILLON Yves	Epidémiologie, Economie Santé et Prévention
MOURIQUAND Pierre	Chirurgie infantile
NICOLAS Jean-François	Immunologie
PEYRON François	Parasitologie et Mycologie
PICAUD Jean-Charles	Pédiatrie
PIRIOU Vincent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
POUTEIL-NOBLE Claire	Néphrologie
PRACROS J. Pierre	Radiologie et Imagerie médicale
RODRIGUEZ-LAFRASSE Claire	Biochimie et Biologie moléculaire
SALLES Gilles	Hématologie ; Transfusion
SAURIN Jean-Christophe	Hépatogastroentérologie
SIMON Chantal	Nutrition
TEBIB Jacques	Rhumatologie
THAI-VAN Hung	Physiologie
THIVOLET Charles	Endocrinologie et Maladies métaboliques
THOMAS Luc	Dermato -Vénérologie
TRILLET-LENOIR Véronique	Cancérologie ; Radiothérapie

VIGHETTO Alain

Neurologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)**

ADHAM Mustapha

Chirurgie Digestive

BARREY Cédric

Neurochirurgie

BERARD Frédéric

Immunologie

BOHE Julien

Réanimation médicale

BONNEFOY- CUDRAZ Eric

Cardiologie

BOULETREAU Pierre

Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

CERUSE Philippe

O.R.L.

CHOTEL Franck

Chirurgie Infantile

DAVID Jean Stéphane

Anesthésiologie et Réanimation

DES PORTES DE LA FOSSE Vincent

Pédiatrie

DEVOUASSOUX Gilles

Pneumologie

DORET Muriel

Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale

DUPUIS Olivier

Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale

FARHAT Fadi

Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

FESSY Michel-Henri

Anatomie

FEUGIER Patrick

Chirurgie Vasculaire

FRANCK Nicolas

Psychiatrie Adultes

JOUANNEAU Emmanuel

Neurochirurgie

JUILLARD Laurent

Néphrologie

KASSAI KOUPAI Berhouz

Pharmacologie Fondamentale

LANTELME Pierre

Cardiologie

LEBECQUE Serge

Biologie Cellulaire

LIFANTE Jean-Christophe

Chirurgie Générale

LONG Anne

Chirurgie vasculaire

LUAUTE Jacques

Médecine physique et Réadaptation

NANCEY Stéphane

Gastro Entérologie

PAPAREL Philippe

Urologie

PIALAT Jean-Baptiste	Radiologie et Imagerie médicale
POULET Emmanuel	Psychiatrie Adultes
REIX Philippe	Pédiatrie
RIOUFFOL Gilles	Cardiologie
SALLE Bruno	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
SANLAVILLE Damien	Génétique
SERVIEN Elvire	Chirurgie Orthopédique
SEVE Pascal	Médecine Interne, Gériatrique
THOBOIS Stéphane	Neurologie
TRAVERSE-GLEHEN Alexandra	Anatomie et cytologie pathologiques
TRINGALI Stéphane	O.R.L.
TRONC François	Chirurgie thoracique et cardio.

#### **PROFESSEURS ASSOCIES SUR CONTINGENT NATIONAL**

FILBET Marilène	Soins palliatifs
SOUQUET Pierre-Jean	Pneumologie

#### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE**

DUBOIS Jean-Pierre

#### **PROFESSEURS ASSOCIES - MEDECINE GENERALE**

ERPELDINGER Sylvie  
GIRIER Pierre

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)**

ARDAIL Dominique	Biochimie et Biologie moléculaire
BONMARTIN Alain	Biophysique et Médecine nucléaire
BOUVAGNET Patrice	Génétique
CARRET Gérard	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
CHARRIE Anne	Biophysique et Médecine nucléaire



DELAUNAY-HOUZARD Claire	Biophysique et Médecine nucléaire
LORNAGE-SANTAMARIA Jacqueline	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
MASSIGNON Denis	Hématologie - Transfusion
VIART-FERBER Chantal	Physiologie

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)**

CALLET-BAUCHU Evelyne	Hématologie ; Transfusion
DECAUSSIN-PETRUCCI Myriam	Anatomie et cytologie pathologiques
DIJOURD Frédérique	Anatomie et Cytologie pathologiques
GISCARD D'ESTAING Sandrine	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
KOCHER Laurence	Physiologie
MILLAT Gilles	Biochimie et Biologie moléculaire
PERRAUD Michel	Epidémiologie, Economie Santé et Prévention
RABODONIRINA Méja	Parasitologie et Mycologie
VAN GANSE Eric	Pharmacologie Fondamentale

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)**

BELOT Alexandre	Pédiatrie
BREVET Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
BRUNEL-SCHOLTES Caroline	Bactériologie Virologie, Hygiène Hospitalière
COURY LUCAS Fabienne	Rhumatologie
DESESTRET Virginie	Cytologie - Histologie
DUMITRESCU BORNE Oana	Bactériologie Virologie
LOPEZ Jonathan	Biochimie Biologie Moléculaire
MAUDUIT Claire	Cytologie - Histologie
METZGER Marie-Hélène	Epidémiologie, Economie de la santé, Prévention
PERROT Xavier	Physiologie
PONCET Delphine	Biochimie, Biologie moléculaire
RASIGADE Jean-Philippe	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE**

DUPRAZ Christian

PERDRIX Corinne

## **PROFESSEURS EMERITES**

ANNAT Guy

Physiologie

BERLAND Michel

Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale

DALERY Jean

Psychiatrie Adultes

FABRY Jacques

Epidémiologie, Economie Santé et Prévention

GRANGE Jean-Daniel

Ophtalmologie

MOYEN Bernard

Chirurgie Orthopédique

PLAUCHU Henry

Génétique

TRAN-MINH Van-André

Radiologie et Imagerie médicale

## Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

## Remerciements

**Monsieur le Professeur François MION,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Vous m'avez également fait l'honneur d'accepter de m'accompagner pour ce travail de thèse. Je vous remercie pour votre présence, vos conseils nombreux et précis. Vous avez su me montrer la ligne directrice malgré mes doutes. Vous m'accueillerez dans votre service en tant qu'assistant très prochainement, j'en suis ravi. Ce cadre me permettra la poursuite sereine de ma formation en gastro-entérologie générale et ma surspécialisation en exploration fonctionnelle digestive et en proctologie.

Veillez agréer l'expression de mon profond respect.

**Monsieur le Professeur Jean-Christophe SOUQUET,**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous adresse mes sincères remerciements et ma reconnaissance entière pour votre enseignement pratique lors de mon passage dans votre service, en cancérologie, en gastro-entérologie générale et en endoscopie. J'ai effectué mes presque premiers pas d'interne dans votre service et j'ai pu y conforter mon désir de faire une longue carrière dans cette profession.

Veillez agréer l'expression de mon profond respect.

**Monsieur le Professeur Jean-Christophe SAURIN,**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous adresse mes sincères remerciements et ma reconnaissance entière pour votre enseignement lors de mes passages dans votre service en tant qu'interne. J'ai pu apprécier pendant ces quatre années votre implication dans la formation des internes en tant que coordinateur local de DES et surtout en tant que secrétaire général de la SNFGE, rôle que vous avez rempli avec un dévouement total.

Veillez agréer l'expression de mon profond respect.

**Monsieur le Professeur Gilles PONCET,**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous adresse mes sincères remerciements et ma reconnaissance entière pour votre partage de connaissance et vos prises en charge rigoureuses que j'ai pu apprécier en RCP motricité et également au lit du malade. Votre réputation de chirurgien expert vous précède.

Veillez agréer l'expression de mon profond respect.

**Madame le Docteur Sabine ROMAN,**

Tu m'as fait l'honneur de me proposer ce travail et de le diriger. Je suis reconnaissant du dévouement que tu as porté à ma formation, de ta patience, de ta présence, de ta réactivité et de ta rigueur tout au long de ce travail de thèse. Tu as su me proposer sans cesse un cadre rassurant pour savoir dans quelle direction aller. J'aurai l'honneur et la joie de continuer à travailler à tes côtés en tant qu'assistant spécialiste et de m'enrichir ainsi de tes connaissances reconnues par tous en France et à l'étranger.

Trouve ici l'expression de mon profond respect.

## **Aux équipes médicales et para-médicales de tous les services où j'ai travaillé**

### *A Lyon Sud,*

Merci Stéphane et M. Flourié pour m'avoir donné le goût des MICI. Merci Marion et Karine, mes premières assistantes, vous m'avez soutenu lors de mes premiers pas. Un grand merci à Gilles, tes qualités humaines et professionnelles dépassent leur réputation. Merci Sylvette, Driffa, M. Cenni. Merci Nelly et Lydiane et toutes les infirmier(e)s, aides-soignant(e)s, ASH et secrétaires.

### *A la Croix-Rousse,*

Merci Anne-Marie et Lionel, vous m'avez appris à prendre du recul, une des qualités les plus importantes dans notre boulot. Merci Sandrine. Merci Sylvie, notamment pour m'avoir initié à la proctologie et pour m'avoir dirigé dans mon travail de mémoire de DIU, travail qui m'a passionné. Merci Valérie et toutes les infirmier(e)s, aides-soignant(e)s, ASH et secrétaires.

### *A St Joseph-St Luc,*

Merci mille fois Denis pour ta richesse humaine et pour ton enseignement, je m'inspire de ton savoir-être au quotidien avec les patients. Bénédicte, tu m'as donné envie d'être gastro-entérologue dès mon premier stage d'externe, merci particulièrement pour ce mémorable cours sur la pancréatite aiguë un samedi matin ! Cédric, travailler avec toi fut un plaisir et m'a presque donné envie de délaissé les anus pour l'addictologie. Merci à toutes les infirmières d'endoscopie et secrétaires, j'espère venir marcher une fois avec vous et M. Chambon. Merci aux cadres, infirmier(e)s, aides-soignant(e)s et ASH du 4AB.

### *A Lyon Sud en radiologie,*

Merci M. Valette pour votre enseignement. Merci Charles, Françoise, Maxime, Jean, Laurence, et tous les radiologues. Merci aux manipulateurs radio. Mon unique stage loin de la gastro a été très enrichissant !

### *A Edouard Herriot,*

Merci M. Chayvialle pour votre gentillesse et votre modestie. Merci M. Ponchon, je suis heureux de poursuivre ma formation en endoscopie à HEH. Merci Jérôme et Olivier pour votre apprentissage en hépatologie. Merci Marco, Mélanie, Guillermo, Florence, Vincent. Merci Catherine, Thomas, Noura, Yann, Julien.

Rodica, Jérôme, Christine, Isabelle, Elsa, Emmanuelle, je suis ravi de travailler très bientôt à vos côtés. Merci Isabelle de me défendre face aux « agressions verbales » de certains confrères. Merci Sophie de ta gentillesse et de tes apprentissages. Je suis heureux de te succéder, j'espère être au niveau. Henri, je me réjouis de travailler avec toi en proctologie. Merci à Ardiana, Catherine, Christine et Sylvette, aux infirmier(e)s, aides-soignant(e)s, ASH d'H1, H3 et H4, aux infirmier(e)s et aides-soignant(e)s d'endoscopie, aux secrétaires.

### *A Rennes,*

Merci infiniment M. Siproudhis, ce que vous m'avez apporté humainement et professionnellement est bien au-delà de tout. Merci mille fois Charlène pour ta présence, ta bonne humeur et tes connaissances. Merci Alain, Timothée, David, Annie, Guillaume j'ai beaucoup apprécié le travail à vos côtés. Merci M. Bretagne, Pierre-Nicolas, Anne, Bérangère, Sylvain, Aline.

Merci Camille et Aurélie, Hélène, Tony, pour votre bonne humeur. Merci beaucoup Jocelyne, tu as été aux petits soins avec moi. Merci aux infirmier(e)s et aides-soignant(e)s du PTHD.

## **A mes co-internes**

Clémence, tu es pour moi bien plus qu'une collègue. C'est une amie que j'ai trouvée dès nos premiers jours à l'unité C mais surtout à l'extérieur de l'hôpital. Notre amitié a même grimpé jusqu'au sommet du monde lors de ce voyage au Népal qui est un beau symbole de notre lien.

Guillaume, on se côtoie maintenant depuis pas mal de temps et mon affection pour toi ne cesse de grandir. Notre amitié est bonne pour durer un paquet de temps. Un baiser aussi pour Claire dans ce petit paragraphe.

Alexie, on ne s'est jamais perdu de vue depuis les premiers jours de P1. Tu as toujours été là et as su me montrer où aller, je ne pourrais jamais assez te remercier pour ça. Continue de te battre comme tu sais le faire et n'oublie pas de souffler de temps en temps.

Anne, notre connivence a si vite été une évidence. Tu m'as accueilli à Lyon, à Nantes, à Nevez et je m'y suis toujours senti chez moi. Tu pétilles, merci !

Benjamin, tu as été mon premier pilier dans ce dur quotidien de l'internat. Tu m'as aussi appris à toujours être un peu révolté. Ne m'oublie pas pour ton prochain déménagement !

Anne, merci pour ton calme, ton regard différent sur les choses. J'ai beaucoup apprécié le travail avec toi (et vive la proctologie !). Adrienne, nos 2 semestres passés ensemble se sont passés comme sur des roulettes et j'ai hâte de continuer l'aventure pour l'assistantat.

Margaux, Katia, Philippe (et Agathe), j'ai passé avec vous un semestre hors norme et riche. Plus que jamais nous étions une équipe !

Marilyse, Audrey, Brice, l'équipe de pneumo-gastro perdure encore !

Bastien, Thomas, Audrey, on s'est vraiment bien marré ensemble, entre l'échelle de Bristol, le parking du CHLS, la pool-dance et les imitations d'accents étrangers !

Florence, Lucie, Mathilde, Thomas, Audrey, Juliette, Anne-Sophie, Anaïs, merci beaucoup pour votre accueil chaleureux à Rennes, je n'aurais pu espérer mieux.

Pauline, Ninon, Pamela, Laure, grâce à vous l'humeur a été au beau-fixe pendant cet ultime semestre ! Et les jeux de mots au rendez-vous...

Noura, Sonia, Noha, Marc'harid, merci pour votre bonne humeur !

Isabelle, Charlotte et Arnaud, Jonathan, Anne-Sophie, Domitille, Sarah, Clothilde, Marc, merci pour ces bons souvenirs. Une pensée pour la dernière promotion que je connais malheureusement à peine.

Soline, Lucille, vous n'êtes pas internes en gastro mais votre place est évidemment sur cette page. Merci au TCL de m'avoir permis de rencontrer cette merveilleuse Lucille Dubus. Merci à Valoch d'avoir nommé Soline « responsable-interne ». Avouez que vous êtes fan, vous aussi, du toucher rectal !

## **A ma famille et mes amis**

Maman, comment remercier une mère pour tout ce qu'elle représente en quelques mots ? Ca me paraît impossible. Tu nous as toujours donné un cadre aimant. Tu as toujours été là.

Papa, comment résumer ici ce que tu représentes pour moi ? J'ai hérité de ton goût du travail. J'admire ta capacité à entreprendre toujours de nouveaux projets. Isabelle, je ne peux te séparer de ce paragraphe. Je suis vraiment heureux que tu sois arrivée dans la famille.

Alexandre, Damien, malgré nos différences, vous avez toujours su me soutenir et m'accompagner. J'espère savoir en retour répondre à vos attentes. Diane, Elodie, vous êtes au top, les belles-sœurs rêvées et j'ai hâte de vous découvrir plus encore.

Sandra, Jacques Antoine, Nathalie, Loïc, Jacqueline, Alain, merci de m'avoir accueilli toujours si chaleureusement. Je pense aussi bien sûr à tous mes autres oncles et tantes, Denis, Nathalie, Bertrand, Maguy, Christine, François, Gilles, Antoinette, Hervé. Je pense également à Mamita et Grand-Papa, Grand-Maman, Papito.

Clémentine, c'est une sacrée aubaine d'avoir une cousine comme toi. Tes projets permanents pour de nouvelles activités me ravissent. Astrid, Béatrice, Amaury, Etienne, Martin, nos bons souvenirs sont nombreux et le futur nous en réserve bien d'autres. Thomas et Liane, Jérémie et Hélène, Augustin et Shana, merci pour vos accueils réguliers et toujours remplis de discussions passionnantes. Je pense aussi aux autres nombreux cousins que je porte dans mon cœur, Bruno, Maylis, Edward, Justine, Juliette, Marion, Camille, Benjamin, Tristan, Baptiste et leurs conjoint(e)s et enfants.

Sabrina, Cyril, Jean-Philippe, Mélanie, Aurélie, nos attaches sont bien soudées, je suis heureux et fier d'être vos amis depuis si longtemps maintenant.

Alexandra et Kamilia, dès nos premiers moments passés ensemble, lors d'une visite urbaine cyclo-assistée ou encore lors d'un freeze, le courant est passé, merci. Aurore, Brice, Marie, Sandra, Guillaume, Marion, Nicolas, Marion, Antoine, je vous ai tous rencontrés grâce à Clémentine ; maintenant, je ne vous lâcherai plus !

Marie-Aude et Christophe, j'apprécie la simplicité et la sincérité avec laquelle vous menez votre vie. Vous m'avez honoré en me confiant ce rôle lors de votre mariage, ce jour reste un moment à part pour moi. Sandra et Coralie, mes acolytes de tant de moments, on s'est construit ensemble pendant toutes ces années, en voyage et en sous-conf, en soirée et en amphi, en maillot et en costume. Marine, Aurélien, Blandine, Michaël mon attache pour vous est sincère.

Cindy, Julien, Alexandre, Karim, merci de m'avoir apporté tant d'exotisme. Clémence, Nicolas, il a suffi d'une semaine ensemble chez les fous pour nous lier, ça ne s'invente pas !

J'adresse aussi bien sûr mon attachement à toute cette grande bande de potes de la fac qui m'a toujours ouvert les bras.

Elie, j'ai attendu jusqu'à la dernière ligne pour enfin noter ton prénom, j'avais pourtant envie de l'inscrire dès la première ligne. La pudeur m'empêche de continuer ici...

## **Factors associated with non-response to proton pump inhibitors therapy in patients referred for esophageal pH-impedance monitoring**

A.Garros<sup>1</sup>, F Mion<sup>1,2,3</sup>, S. Marjoux,<sup>1</sup> H. Damon,<sup>1</sup> S Roman<sup>1,2,3</sup>

(1) Hospices Civils de Lyon, Digestive physiology, Edouard Herriot Hospital, Lyon, France

(2) Lyon I university, Lyon, France

(3) LabTAU, Inserm 1032, Lyon, France

Running head: Factors of non-response to PPI therapy

Words count: 2,604 words

### Corresponding author

Sabine Roman

Digestive Physiology

Pavillon HBis, Edouard Herriot Hospital,

5 place d'Arsonval, 69003 Lyon, France

E-mail: roman.sabine@gmail.com

Fax number: (33) 4 72 11 01 47

Phone number: (33) 4 72 11 01 36

### Abbreviations

BMI, body mass index; EGJ, esophago-gastric junction; ENT, ear nose throat; EPS, epigastric pain syndrome; GERD, gastro-esophageal reflux disease; HRM, high resolution manometry; IBS, irritable bowel syndrome; IQR, inter-quartile range; NERD, non-erosive reflux disease; PDS, post-prandial distress syndrome; PPI, proton pump inhibitor; SAP, symptom association probability;



**Factors associated with non response to proton pump inhibitors therapy in  
patients referred for esophageal pH-impedance monitoring**

ABSTRACT	17
INTRODUCTION	18
MATERIALS AND METHODS	19
Clinical data	
Esophageal high resolution manometry	
PH-impedance monitoring	
Data analysis	
Statistical analysis	
RESULTS	21
Patients' characteristics	
Clinical and manometric features associated with PPI response	
PH-impedance monitoring off-PPI	
PH-impedance monitoring on-PPI	
DISCUSSION	23
CONCLUSION	25
REFERENCES	26
TABLES AND FIGURES	29

## Abstract (223 words)

**Background:** Non response to proton pump inhibitors (PPI) concerns up to 40 % of patients treated for gastro-esophageal reflux disease (GERD). Identifying predictive factors of non-response might help to optimize patients' treatment. The aim of this study was to determine clinical factors associated with non-response to PPI therapy in patients referred for pH-impedance monitoring.

**Methods:** One hundred and sixty eight consecutive patients (105 females, mean age 52 years, range 17-83) were included between October 2011 and May 2013. Before the realization of high resolution manometry and 24-hour pH-impedance monitoring they completed a questionnaire including Rome III criteria for functional dyspepsia and irritable bowel syndrome (IBS). Comparisons between patients with and without PPI response were performed using chi-square or Anova tests.

**Results:** One hundred and twenty six patients (83%) were considered as PPI non-responders and 26 (17%) as responders. No significant difference was observed for age and body mass index. No manometric and pH-impedance profiles were identified as associated with PPI response. The percentage of patients with functional dyspepsia and IBS was higher in PPI non-responders patients (38.5% and 7.7% respectively in PPI responders versus 65.6% and 27.2% in PPI non-responders;  $p=0.01$  and  $p=0.03$ ).

**Conclusions and inferences:** This study confirms that functional digestive disorders are more frequent in patients with persistent GERD symptoms on PPI. PPI non-response in GERD may be indicative of hypersensitivity.

## Introduction

Gastro-esophageal reflux (GERD) is a common disorder affecting approximately 10 to 20% of the adult population in Western countries (1). It is defined as the reflux of gastric content into the esophagus. It might be associated with typical symptoms (heartburn, regurgitation) or atypical manifestations (dysphagia, chest pain, ear nose throat (ENT) symptoms, and cough).

Proton pump inhibitors (PPI) represent the mainstay of GERD treatment. They act by suppressing gastric acid secretion. Consequently, the refluxate is less acidic and less harmful for esophageal mucosa. Persistent GERD symptoms on standard dose PPI may concern up to 40% of patients (2, 3). They may be related to non-compliance to treatment, to persistent acid reflux on treatment, to “non-acid” reflux, but also to esophagitis of another etiology (eosinophilic esophagitis, infectious or pill esophagitis), or to hypersensitivity (4, 5).

Identifying predictive factors of PPI non-response might help to understand resistance process and optimize patients' treatment. Non-erosive reflux disease (NERD) is known to be associated with a higher proportion of PPI non response compared to erosive esophagitis (2, 6). Low body mass index (BMI;  $<25 \text{ mg/kg}^2$ ), and functional digestive disorders (dyspepsia, irritable bowel syndrome (IBS), constipation) were more frequently encountered in PPI non responders, as well as hiatus hernia and hypotensive esophago-gastric junction (EGJ) (4, 7).

pH-impedance monitoring is a key examination in GERD suspected patients who failed to respond to PPI therapy. It allows the detection of acidic but also weakly acidic reflux events which are predominant in patients on PPI (8). As a consequence, this examination is essential to understand the mechanisms of PPI refractoriness by identifying persistent acid reflux, increased number of weakly acidic reflux or absence of pathological GERD (9, 10).

Our study aimed to determine demographic and clinical factors associated with non-response to PPI therapy in suspected GERD patients referred for 24-hour pH-impedance monitoring in a tertiary center. Results of pH-impedance monitoring and esophageal high resolution manometry were also investigated as potential risk factors for non-response to PPI therapy.

## **Materials and methods**

We retrospectively selected 200 consecutive patients referred for pH-impedance monitoring in a single tertiary center from October 2011 to May 2013. Thirty-two patients with previous lung transplantation were excluded. Thus, the study population was composed of 168 patients (Figure 1).

### ***Clinical data***

Age, sex, BMI, previous anti-reflux surgery and PPI use were collected by reviewing patients' charts. PPI non-response was determined by the physician who performed the examination based on patient's satisfaction. Patients who incompletely responded to PPI therapy were considered as non-responders.

The day of pH-impedance monitoring, presence of typical (heartburn, regurgitation) and atypical GERD symptoms (dysphagia, chest pain, belching, hiccups, epigastric pain, ENT symptoms, cough, and asthma) was assessed by the physician who performed the examination.

Patients filled self-questionnaires including GERD-Q score (11), Rome III criteria for postprandial distress syndrome (PDS), epigastric pain syndrome (EPS) and irritable bowel syndrome (IBS) (12, 13).

### ***Esophageal high resolution manometry***

Before pH-impedance monitoring, esophageal high resolution manometry (HRM) (Given Imaging, Duluth, GA) was performed to localize EGJ and to assess esophageal function. The manometry protocol included at least a 30-s period without swallowing to assess basal EGJ pressure and then ten 5-ml water swallows in supine position.

### ***pH-impedance monitoring***

Twenty-four hour ambulatory esophageal pH-impedance monitoring was performed using a multi-channel intraluminal impedance system (Sandhill Scientific, Highland Ranch, Colorado, USA). The pH-electrode was positioned 5 cm above the upper border of the manometrically defined EGJ and the impedance segments were positioned 3, 5, 7, 9, 15 and 17 cm above

the proximal border of the EGJ. PH-impedance monitoring was considered to be performed off PPI if it was done at least 5 days after PPI cessation.

### ***Data analysis***

HRM studies were analyzed using ManoView V3.0 software (Given Imaging, Duluth, GA). One investigator (AG) reviewed systematically all the studies. End expiratory EGJ resting pressure was measured in absence of swallowing. The Chicago classification for esophageal motility disorders was applied to characterize esophageal contractile activity (14).

PH-impedance studies were analyzed as proposed by the Porto consensus (15). Total esophageal acid exposure (%), and total number of reflux events were determined for each study. Off PPI, GERD was considered as pathological when at least one of the following criteria was present: esophageal pH < 4 more than 5.8% of total time and/or total number of reflux events greater than 53 /24 h. On PPI, pathological reflux was defined as esophageal pH < 4 more than 0.4% of total time or/and total number of reflux events greater than 57 /24 h (16). Finally, for each patient symptom association probability (SAP) was calculated for the main symptom and for acid and non-acid reflux events (17).

Based on the results of pH-impedance monitoring, 4 groups were defined: acid esophageal reflux (pathological esophageal acid exposure), non-acid reflux (normal esophageal acid exposure and pathological number of reflux events), hypersensitivity (normal esophageal acid exposure, normal number of reflux events and SAP $\geq$ 95%) and functional symptoms (all normal criteria).

### ***Statistical analysis***

Data are expressed as mean (range) or median (inter-quartile range, IQR). All characteristics were compared between PPI responders and non-responders using chi square test, Fisher exact test or one-way analysis of variance of Anova when appropriate. Performances of tests were calculated using sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value. Additional statistical analysis was performed to compare the 4 groups defined by pH-impedance monitoring. A p value < 0.05 was considered significant.

## Results

### ***Patients' characteristics***

Patients' characteristics are detailed in Table 1. Overall, regurgitation and/or heartburn were encountered in 112 patients (66.7%); they were not associated with other GERD symptoms in 71 patients (42.3%). ENT symptoms were the most frequent atypical symptoms (49 patients, 29.2%). Finally 37 patients (22.0%) reported cough and 26 patients (15.5%) chest pain. According to Rome III criteria, functional dyspepsia (PDS and/or EPS) was diagnosed in 103 patients (61.3%) and IBS in 41 patients (24.4%). Twenty-six patients (15.5%) were considered as PPI responders while 126 (75.0%) were non responders. PPI response was not determined in 16 patients (9.5%).

### ***Clinical and manometric features associated with PPI response***

Demographic characteristics were similar in PPI responders and non-responders (Table 1). Atypical symptoms alone were more frequently encountered in PPI responders than in non responders while typical symptoms were more frequent in PPI non responders ( $p=0.04$ ). Thirty five percent of PPI responders had a positive GERD-Q (score > 8) compared to 45% of non responders ( $p=0.32$ ). Analyzing separately the different components of the GERD-Q score (heartburn and regurgitation frequencies, occurrence of epigastric pain, nocturnal symptoms, and use of over the counter medication), no significant difference was observed for any of these criteria.

Rome III criteria for EPS, EPS and/or PDS and IBS were significantly associated with absence of response ( $p=0.03$ ,  $p=0.06$  and  $p=0.03$  respectively) (Table 1). Performances of functional dyspepsia and IBS to predict PPI response are detailed on Table 2.

Esophageal high resolution manometry characteristics did not differ between PPI responders and non responders (Table 3).

### ***pH-impedance monitoring off PPI***

Ninety-one patients (54.2%) underwent pH-impedance monitoring off PPI. Among them, 24 (26.4%) were PPI responders, 59 (64.8%) non responders and 8 (8.9%) had unavailable data concerning PPI response (Figure 1). Thirty patients (33.0%) were classified as having

pathological GERD (abnormal esophageal acid exposure and/or abnormal number of reflux events).

As shown in Table 4, no specific pH-impedance parameters were predictive of PPI response.

Grouping patients according to the results of pH-impedance monitoring (acid reflux, non-acid reflux, hypersensitivity and functional symptoms), previous anti-reflux surgery was more frequently associated with functional symptoms and hypersensitivity than with acid or non-acid reflux (Table 5).

### ***PH-impedance monitoring on PPI***

Seventy-seven patients underwent pH-impedance on PPI therapy. Two of them (2.6%) were PPI responders, 67 (87.0%) non responders and 8 (10.4%) had unavailable PPI response data (Figure 1).

Compared to patients with functional symptoms, patients with persistent acid reflux tended, to have higher BMI and to present more frequently dyspepsia symptoms (Table 6).

## Discussion

Our study clearly showed that functional dyspepsia and IBS symptoms were significantly associated with PPI non-response in patients with GERD symptoms. We failed to find any manometric or pH-impedance profiles associated with PPI response in these patients. Previous anti-reflux-surgery was associated with absence of pathological GERD on pH-impedance monitoring performed off PPI.

A significant overlap exists between GERD symptoms and functional digestive disorders. A prevalence of 41% and 36% has been reported for dyspepsia and IBS respectively in patients with GERD (18). In our cohort we observed a higher prevalence of dyspepsia (61%) while IBS was less frequent (24%). We also confirmed that the presence of dyspepsia or IBS symptoms might predict the absence of response to PPI therapy (19). Visceral hypersensitivity is a common determinant of dyspepsia, IBS and GERD pathophysiology (20). PPI therapy triggers the esophageal acid exposure but not the hypersensitivity. Thus hypersensitivity might persist despite the decrease of esophageal acid exposure. Consequently PPI might not be sufficient to relieve symptoms in patients with predominant hypersensitivity.

We did not find any esophageal symptom predictive of PPI response despite the use of systematic questionnaires (GERD-Q score). This questionnaire is neither specific nor sensitive to diagnose GERD. Some authors have also previously reported the absence of predictive value of these scores to identify patients with pathological GERD on pH monitoring (21). Surprisingly, predominant atypical symptoms were associated with better response to PPI therapy than typical symptoms. This finding is consistent with a recent publication of Patel *et al* (22). The authors reported better outcome in patients with atypical GERD symptoms than in patients with typical symptoms. Their patients' selection was similar as ours: patients were referred in a tertiary center for pH-impedance monitoring either on or off PPI. A selection bias may explain that atypical symptoms were associated with PPI response. Patients with typical symptoms are usually referred to tertiary center because their symptoms are persistent on PPI. Their probability of having pathological GERD is low (23) and then they are more akin to have negative pH-impedance monitoring. At the opposite, patients with atypical symptoms are referred to confirm pathological GERD whatever the response to PPI therapy.



Hiatal hernia, hypotensive lower esophageal sphincter and esophageal dysmotility have been described as manometric features of GERD (24). We found an important proportion of hypotensive peristalsis disorders (weak peristalsis and frequent failed peristalsis) based on the Chicago classification. However no specific esophageal contractile pattern or EGJ morphology was associated with PPI response. This is consistent with a previous study of Zerbib *et al* (19). However Fletcher *et al* reported a significant association between hypotensive EGJ and PPI failure (7). In this study, patients' selection differs from ours: patients were recruited on the basis of upper gastro-intestinal symptoms, and not only on GERD related symptoms as we did.

pH-impedance monitoring is an essential examination in patients with refractory GERD as it may evidence persistent acid reflux but also weakly acid reflux. We failed to find any predictive factor of PPI response based on the results of pH-impedance monitoring. This finding was previously noticed (19, 25). At the opposite, Ribolsi *et al* reported an increased overall number of reflux episodes associated with treatment failure (26). Only patients with positive SAP were included. Therefore we cannot generalize this result to a non selected population as ours.

Our study has some strength. We used validated and reproducible questionnaires in a prospective database of patients. We included 168 patients, which is a substantial sample size compared to previous studies (7, 19, 22). All patients underwent a systematic evaluation with esophageal high-resolution manometry and pH-impedance monitoring.

However there are several limitations. Firstly, PPI non response was defined in absence of PPI therapy standardization and relied on the impression of the physician who performed the examination. This subjective definition is close to the daily practice of many gastroenterologists and thus our results may reflect the clinical practice in the community. Secondly, due to the retrospective design, we were not able to determine if endoscopic findings might be helpful in this population to identify predictive factors of response to PPI therapy. However it is less likely that the prevalence of esophagitis was high in our study since few patients had pathological GERD off PPI and PPI are known to have an efficacy close to 96% to heal esophagitis (27). Finally, our population was heterogeneous with typical and atypical symptoms and patients with previous anti-reflux surgery. All these patients had symptoms which might be related to GERD. We chose to include this heterogeneous population as it represents the classical population of patients referred for pH-impedance monitoring in a tertiary center.

## **Conclusions**

In conclusion, functional digestive disorders are frequently associated with GERD and can predict treatment failure suggesting a role for hypersensitivity. PH-impedance monitoring and high resolution manometry profiles cannot be used to predict treatment response. Further studies are required to determine if treatment focused on hypersensitivity might improve outcome in GERD suspected patients who failed to respond to PPI therapy.

## References

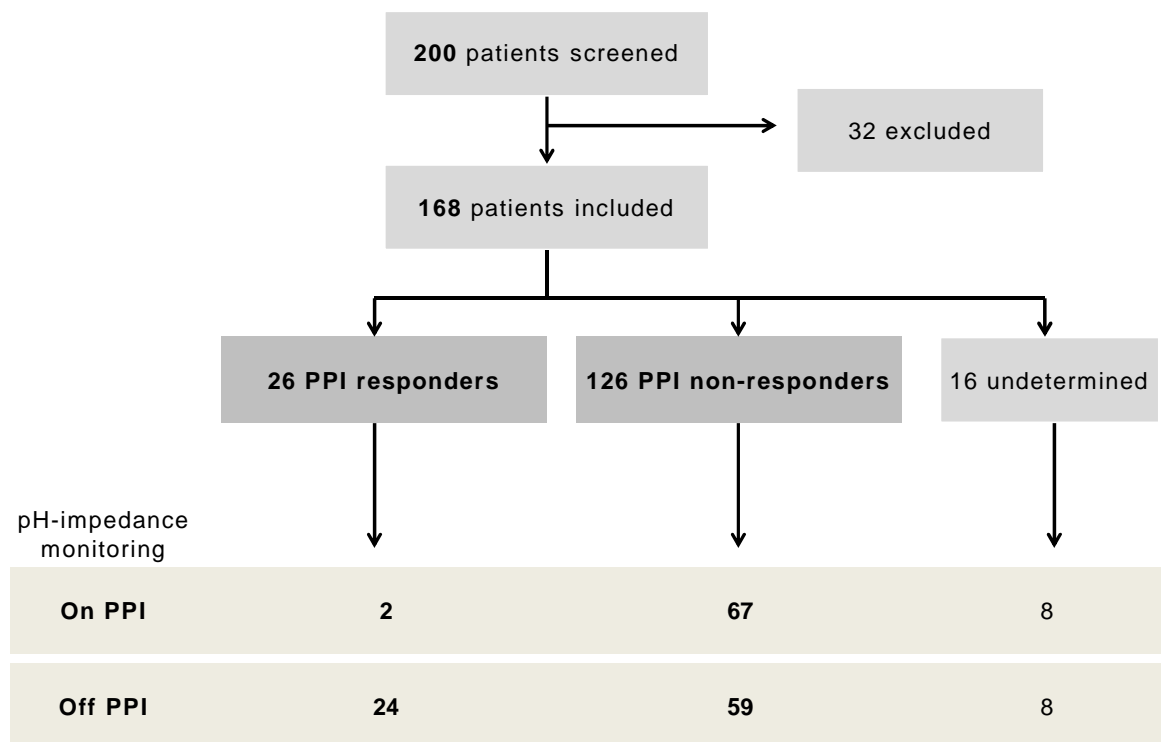
1. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; **54**: 710-7.
2. Dean BB, Gano AD, Jr., Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; **2**: 656-64.
3. Inadomi JM, McIntyre L, Bernard L, Fendrick AM. Step-down from multiple- to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs. *Am J Gastroenterol* 2003; **98**: 1940-4.
4. Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2012; **61**: 1340-54.
5. Barlow WJ, Orlando RC. The pathogenesis of heartburn in nonerosive reflux disease: a unifying hypothesis. *Gastroenterology* 2005; **128**: 771-8.
6. Tack J, Fass R. Review article: approaches to endoscopic-negative reflux disease: part of the GERD spectrum or a unique acid-related disorder? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **19 Suppl 1**: 28-34.
7. Fletcher J, Derakhshan MH, Jones GR, Wirz AA, McColl KE. BMI is superior to symptoms in predicting response to proton pump inhibitor: randomised trial in patients with upper gastrointestinal symptoms and normal endoscopy. *Gut* 2011; **60**: 442-8.
8. Hemmink GJ, Bredenoord AJ, Weusten BL, Monkelbaan JF, Timmer R, Smout AJ. Esophageal pH-impedance monitoring in patients with therapy-resistant reflux symptoms: 'on' or 'off' proton pump inhibitor? *Am J Gastroenterol* 2008; **103**: 2446-53.
9. Zerbib F, Roman S, Ropert A, *et al.* Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 1956-63.

10. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, *et al.* Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J Gastroenterol* 2012; **47**: 159-68.
11. Jones R, Junghard O, Dent J, *et al.* Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; **30**: 1030-8.
12. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; **130**: 1480-91.
13. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, *et al.* Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; **130**: 1466-79.
14. Bredenoord AJ, Fox M, Kahrilas PJ, *et al.* Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography (EPT). *Neurogastroenterol Motil* 2012; **24 Suppl 1**: 57-65.
15. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004; **53**: 1024-31.
16. Zerbib F, Roman S, Bruley Des Varannes S, *et al.* Normal Values of Pharyngeal and Esophageal 24-Hour pH Impedance in Individuals on and off Therapy and Interobserver Reproducibility. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; **11**: 366-72.
17. Weusten BL, Roelofs JM, Akkermans LM, Van Berge-Henegouwen GP, Smout AJ. The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology* 1994; **107**: 1741-5.
18. Nojkov B, Rubenstein JH, Adlis SA, *et al.* The influence of co-morbid IBS and psychological distress on outcomes and quality of life following PPI therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; **27**: 473-82.

19. Zerbib F, Belhocine K, Simon M, *et al.* Clinical, but not oesophageal pH-impedance, profiles predict response to proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2012; **61**: 501-6.
20. Anand P, Aziz Q, Willert R, van Oudenhove L. Peripheral and central mechanisms of visceral sensitization in man. *Neurogastroenterol Motil* 2007; **19**: 29-46.
21. Dent J, Vakil N, Jones R, *et al.* Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. *Gut* 2010; **59**: 714-21.
22. Patel A, Sayuk GS, Gyawali CP. Acid-based parameters on pH-impedance testing predict symptom improvement with medical management better than impedance parameters. *Am J Gastroenterol* 2014; **109**: 836-44.
23. Pandolfino JE, Vela MF. Esophageal-reflux monitoring. *Gastrointest Endosc* 2009; **69**: 917-30, 930 e1.
24. Chan WW, Haroian LR, Gyawali CP. Value of preoperative esophageal function studies before laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc* 2011; **25**: 2943-9.
25. Vailati C, Mazzoleni G, Testoni PA, Passaretti S. pH-Impedance Findings and Proton Pump Inhibitors-Responsiveness in Patients With Typical Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms in a Large Single-Center Italian Series. *J Clin Gastroenterol* 2014; **48**: 613-9.
26. Ribolsi M, Emerenziani S, Petitti T, Addarii MC, Balestrieri P, Cicala M. Increased frequency and enhanced perception of reflux in non-erosive reflux disease patients non-responders to proton pump inhibitors. *Dig Liver Dis* 2012; **44**: 549-54.
27. Brunner G, Athmann C, Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; **36**: 37-47.

**Figure 1 – Flow chart**

Among a cohort of 200 patients, 168 patients were included. Distribution of PPI responders and non-responders is represented as well as the number of patients who underwent pH-impedance monitoring on and off PPI.



**Table 1** – Characteristics of the 168 patients included in the study and clinical characteristics according to PPI response

<b>Characteristics</b>	<b>All patients n= 168</b>	<b>Responders n= 26</b>	<b>Non responders n= 126</b>	<b>p*</b>
Age (years), mean (range)	52 (17-83)	51 (17-79)	53 (17-83)	0.80
Gender /Female, n (%)	105 (62.5%)	13 (50.0%)	83 (65.8%)	0.13
BMI (mg/m2), median (IQR)	25 (21-28)	25 (21-29)	24 (23-25)	0.75
Previous anti-reflux surgery, n (%)	35 (20.8%)	26 (20.6%)	9 (34.6%)	0.12
GERD symptom, n (%)				0.04
Typical symptoms alone	71 (42.3%)	9 (34.6%)	53 (42.1%)	
Atypical symptoms alone	54 (32.1%)	14 (53.9%)	38 (30.2%)	
Both typical and atypical symptoms	43 (25.6%)	3 (11.5%)	35 (27.8%)	
Functional dyspepsia n (%)	103 (61.3%)	10 (38.5%)	82 (65.6%)	0.01
Irritable bowel syndrome, n (%)	41 (24.4%)	2 (7.7%)	34 (27.2%)	0.03

\*Responders versus non responders

BMI, body mass index; GERD, gastro-esophageal reflux disease; IQR, inter-quartile range;

**Table 2** – Performances of clinical factors to predict non PPI response

<b>Clinical factors</b>	<b>Sensitivity</b>	<b>Specificity</b>	<b>Positive predictive value</b>	<b>Negative predictive value</b>
Functional dyspepsia	65.6	61.5	89.1	27.1
Irritable bowel syndrome	27.2	92.3	94.4	20.9
Functional dyspepsia and/or irritable bowel syndrome	72.8	57.7	89.2	30.6
Functional dyspepsia AND irritable bowel syndrome	20.0	96.2	96.2	20.0



**Table 3** – Esophageal high resolution manometry findings according to PPI response

*Data are expressed as median (IQR).*

<b>High resolution manometry characteristics</b>	<b>Responders n= 26</b>	<b>Non responders n= 126</b>	<b>p</b>
Hiatus hernia, n (%)	7 (26.9%)	36 (28.6%)	0.83
Esophago-gastric junction basal pressure (mmHg)	8 (3-12)	3 (8-12)	0.92
Chicago classification, n (%)			
Normal	12 (46.2%)	58 (46.0%)	0.98
Weak peristalsis	11 (42.3%)	50 (39.7%)	0.82
Frequent failed peristalsis	2 (7.7%)	13 (10.3%)	0.50
Absent peristalsis	1 (3.8%)	1 (0.8%)	0.32

**Table 4** – PH impedance monitoring findings according to PPI response. Data are presented for patients who underwent 24-h pH-impedance monitoring off PPI

<b>pH-impedance characteristics</b>	<b>Responders</b> n = 24	<b>Non responders</b> n= 59	<b>p</b>
24-h esophageal acid exposure median (IQR) (% of total time) > 5.8% of time, n (%)	1.25 (0.2-3.7) 3 (12.5%)	0.5 (0.1-2.9) 9 (15.3%)	0.55 0.52
Total reflux events/24h median (IQR) (% of total time) > 53 reflux events, n (%)	30 (19-53) 6 (25.0%)	36.0 (15-56) 17 (28.8%)	0.48 0.72
Pathological GERD, n (%) (esophageal acid exposure >5.8% or number of reflux events >53/24h)	8 (33.3%)	20 (33.9%)	0.96
Symptom Association Probability > 95%, n (%)	8 (40.0%)	14 (29.2%)	0.38

GERD gastro-esophageal reflux disease; IQR inter-quartile range;

**Table 5** – Clinical characteristics according to pH-impedance monitoring results performed off PPI

Clinical characteristics	<b>Acid reflux</b> n= 12	<b>Non-acid reflux</b> n= 18	<b>Hyper-sensitivity</b> n= 13	<b>Functional symptoms</b> n= 48	p
Age (years), mean (range)	49.0 (21-72)	48.5 (17-71)	50.0 (27-81)	53.8 (18-79)	0.56
Gender /Female, n (%)	7 (58.3%)	9 (50.0%)	10 (76.9%)	31 (64.6%)	0.47
BMI (mg/m <sup>2</sup> ), median (IQR)	25.5 (21.8-29.0)	24.0 (21.0-27.3)	22.0 (20.5-27.0)	24 (21-27)	0.48
Previous anti-reflux surgery, n (%)	0 (0.0%) ††	1 (5.6%) †	4 (30.8%)	22 (45.8%)	0.001
Functional dyspepsia, n (%)	7 (58.3%)	11 (61.1%)	8 (61.5%)	28 (58.3%)	0.99
Irritable bowel syndrome, n (%)	2 (16.7%)	5 (27.8%)	5 (38.5%)	9 (18.8%)	0.43
GERD symptom, n (%)					0.20
Typical symptoms	2 (16.7%)	6 (33.3%)	8 (61.5%)	14 (29.2%)	
Atypical symptoms	5 (41.7%)	6 (33.3%)	3 (23.1%)	25 (52.1%)	
Both symptoms	2 (18.3%)	6 (33.3%)	2 (15.4%)	9 (18.3%)	

† p<0.05 versus “Functional symptoms”

‡ p<0.05 versus “Hypersensitivity”

BMI, body mass index; GERD, gastro-esophageal reflux disease

**Table 6** – Clinical characteristics according to pH-impedance monitoring results performed on PPI

Clinical characteristics	<b>Acid reflux</b> n= 34	<b>Non-acid reflux</b> n= 8	<b>Hyper-sensitivity</b> n= 7	<b>Functional symptoms</b> n= 28	p
Age (years), mean (range)	54.9 (23-83)	57.6 (29-78)	51.5 (36-76)	49.9 (22-74)	0.49
Gender /Female, n (%)	24 (70.6%)	3 (37.5%)	4 (57.1%)	18 (64.3%)	0.36
BMI (mg/m <sup>2</sup> ), median (IQR)	26.4 (23.8-29.4) †	26.8 (22.8-29.3)	26.6 (20.2-31.6)	23.4 (21.7-27.4)	0.38
Previous anti-reflux surgery, n (%)	3 (8.8%)	1 (12.5%)	2 (28.6%)	2 (7.1%)	0.40
Functional dyspepsia, n (%)	27 (79.4%) †	5 (62.5%)	4 (57.1%)	13 (48.2%)	0.08
Irritable bowel syndrome, n (%)	9 (26.5%)	3 (37.5%)	3 (42.9%)	5 (18.5%)	0.50
GERD symptom, n (%)					0.28
Typical symptoms	19 (55.9%)	5 (62.5%)	3 (42.9%)	10 (35.7%)	
Atypical symptoms	3 (8.8%)	2 (25.0%)	1 (14.3%)	9 (32.1%)	
Both symptoms	12 (35.3%)	1 (12.5%)	3 (42.9%)	9 (32.1%)	

† p< 0.05 versus “Functional symptoms”

BMI, body mass index; GERD, gastro-esophageal reflux disease

## CONCLUSIONS

La résistance aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) concerne plus de 40% des patients traités pour des symptômes de reflux gastro-œsophagien (RGO). Les mécanismes de résistance sont multiples. La mise en évidence de facteurs prédictifs de résistance aux IPP pourrait permettre d'optimiser la prise en charge de ces patients. L'objectif de cette étude rétrospective était de déterminer les facteurs cliniques et para-cliniques associés à la résistance aux IPP dans une cohorte de patients adressés pour pH-impédancemétrie œsophagienne dans un centre expert.

Cent soixante-huit patients consécutifs (62 hommes, âge moyen 52 ans, extrêmes 18-83) adressés pour pH-impédancemétrie œsophagienne ont été inclus entre octobre 2011 et mai 2013. Tous les patients répondaient à un questionnaire comprenant la fréquence des symptômes de RGO (score GERDQ), les critères de Rome III pour la dyspepsie fonctionnelle et le syndrome de l'intestin irritable. Une manométrie œsophagienne haute résolution et une pH-impédancemétrie œsophagienne étaient réalisés. La présence d'un RGO pathologique était définie selon les valeurs normales de pH-impédancemétrie établies chez des sujets sans signe de RGO explorés sans et avec traitement par IPP. Les comparaisons entre les patients ont été effectuées par test de  $\chi^2$  ou test d'Anova.


Cent vingt-six patients (83%) étaient considérés comme résistants aux IPP (groupe IPP-résistant) et 26 (17%) comme sensibles (groupe IPP-sensible). Il n'y avait pas de différence significative pour l'âge, le sexe et l'indice de masse corporelle entre les 2 groupes. Le pourcentage de patients avec une dyspepsie fonctionnelle ou un syndrome de l'intestin irritable était plus élevé dans le groupe IPP-résistant (respectivement 66% et 27% versus 39% et 8% dans le groupe IPP-sensible;  $p=0.01$  et  $0.03$ ). La présence de symptômes de RGO atypiques prédominants était significativement moins fréquente dans le groupe IPP-résistant (30% vs 54% dans le groupe IPP-sensible,  $p = 0.04$ ).

La fréquence des symptômes typiques de RGO était similaire dans les 2 groupes (score GERDQ), de même que les résultats de la manométrie œsophagienne de haute résolution et ceux de la pH-impédancemétrie œsophagienne.

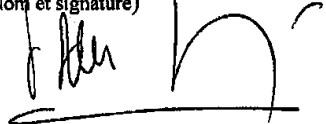
En fonction des résultats de la pH-impédancemétrie œsophagienne réalisé sans IPP, les patients étaient classés en 3 groupes : reflux pathologique, hypersensibilité œsophagienne (reflux physiologique mais association significative entre les symptômes et les reflux), et symptômes non liés au reflux. Un antécédent de chirurgie anti-reflux était plus souvent présent dans le groupe « symptômes non liés au reflux » ( $p=0.003$ ), alors que la présence d'une dyspepsie et/ou d'un syndrome de l'intestin irritable était plus fréquente dans le groupe « hypersensibilité œsophagienne » ( $p=0.035$ ).

En conclusion, cette étude confirme que les patients avec symptômes de RGO résistants aux IPP présentent plus souvent des troubles fonctionnels digestifs associés que les patients IPP-sensibles. La résistance aux IPP dans le RGO pourrait être un marqueur d'hypersensibilité viscérale.

Vu, Le Doyen de la Faculté  
de Médecine et de Maïeutique  
Lyon-Sud Charles Mérieux

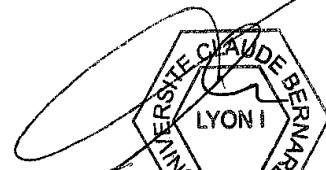
  
Carole BURILLON

Professeur MION  
Exploration Fonctionnelle Digestive  
Pavillon H  
Hôpital E. HERRIOT  
69437 LYON Cedex 03  
Secrétariat : 04 72 11 01 36  
Le Président de la Thèse  
N° Financ. 00000000000000000000  
(Nom et signature)

F. Mion 

Vu et Permis d'imprimer  
Lyon, le 24/06/2014

Vu, le Président de l'Université  
Le Président du Comité de Coordination  
des Etudes Médicales

  
UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD  
LYON I  
Professeur François-Noël GILLY

**Aurélien GARROS**

Facteurs associés à l'absence de réponse aux inhibiteurs de la pompe à proton chez des patients adressés pour pH-impédancemétrie œsophagienne

35 pages, 1 figure, 5 tableaux

**Th. Méd. : Lyon 2014**

---

### Résumé

**Introduction :** La non-réponse aux inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) concerne plus de 40% des patients traités pour un reflux gastro-œsophagien (RGO). L'identification de facteurs prédictifs de non-réponse peut permettre d'optimiser la prise en charge de ces patients. Le but de cette étude était de déterminer des facteurs cliniques associés à la non-réponse aux IPP chez des patients adressés pour pH-impédancemétrie.

**Matériel et méthodes :** Cent soixante huit patients consécutifs (105 femmes, âge moyen 52 ans, extrêmes 17-83) ont été inclus entre octobre 2011 et mai 2013. Avant la réalisation d'une manométrie œsophagienne haute résolution et d'une pH-impédancemétrie des 24h, ils complétèrent un questionnaire incluant les critères de Rome III pour la dyspepsie fonctionnelle et le syndrome de l'intestin irritable (SII). Les analyses comparant les patients répondeurs et non-répondeurs aux IPP utilisaient les tests de chi-2 ou d'Anova.

**Résultats :** Cent vingt six patients (83%) étaient considérés non-répondeurs et 26 (17%) répondeurs aux IPP. Aucune différence significative n'a été observée pour l'âge et l'indice de masse corporelle. Aucun profil manométrique et de pH-impédance n'est associé à la réponse aux IPP. Le pourcentage de patients avec une dyspepsie fonctionnelle ou un SII était plus élevé chez les non-répondeurs (38,5% et 7,7% respectivement chez les répondeurs contre 65,6% et 27,2% chez les non-répondeurs ;  $p=0,01$  et  $p=0,03$ ).

**Conclusions :** Cette étude confirme que les troubles fonctionnels digestifs sont plus fréquents chez les patients avec un RGO résistant aux IPP. La non-réponse aux IPP pourrait être un témoin d'hypersensibilité viscérale.

---

### Mots clés

Reflux gastro-œsophagien  
Réponse aux IPP  
Dyspepsie  
Syndrome de l'intestin irritable  
PH-impédancemétrie

---

### Jury

Président	Monsieur le Professeur François MION
Assesseurs	Monsieur le Professeur Jean-Christophe SOUQUET Monsieur le Professeur Jean-Christophe SAURIN Monsieur le Professeur Gilles PONCET
Directrice	Madame le Docteur Sabine ROMAN

---

### Date de soutenance

12 septembre 2014

---

### Adresse de l'auteur

69, rue Pasteur 69007 LYON  
garros.aurelien@gmail.com

---