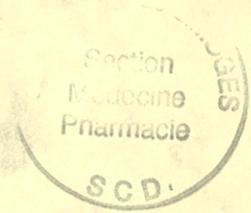


UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2006

THESE N° 143 / 11

**LIEN ENTRE MUQUEUSE GASTRIQUE HETEROTOPIQUE
DU TIERS SUPERIEUR DE L'ŒSOPHAGE
ET REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN :
étude cas-témoins à propos de vingt cinq cas.**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 17 Octobre 2006

PAR

Sébastien SEILLAN

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 151960 0

Né le 12 Janvier 1978 à Bordeaux (Gironde)

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Monsieur le Professeur Denis SAUTEREAU	Président
Monsieur le Professeur François LABROUSSE	Juge
Monsieur le Professeur Bernard PILLEGAND	Juge
Monsieur le Professeur Denis VALLEIX	Juge
Madame le Docteur Anne LE SIDANER	Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (Surnombre 31/08/2006)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
CHAPOT René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (Surnombre 31/08/2006)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LE MEUR Yannick	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

MAUBON Antoine (C.S)
 MELLONI Boris
 MERLE Louis (C.S)
 MOREAU Jean-Jacques (C.S)
 MOULIES Dominique (C.S)
 NATHAN-DENIZOT Nathalie
 PARAF François
 PILLEGAND Bernard (Surnombre 31/08/2008)
 PIVA Claude (C.S)
 PLOY Marie-Cécile
 PREUX Pierre-Marie
 RIGAUD Michel (C.S)
 SALLE Jean-Yves
 SAUTEREAU Denis (C.S)
 SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
 STURTZ Franck
 TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
 TREVES Richard (C.S)
 TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
 VALLAT Jean-Michel (C.S)
 VALLEIX Denis
 VANDROUX Jean-Claude (C.S)
 VERGNEGRE Alain (C.S)
 VIDAL Elisabeth (C.S)
 VIGNON Philippe
 VIROT Patrice (C.S)
 WEINBRECK Pierre (C.S)
 YARDIN Catherine (C.S)

RADIOLOGIE
 PNEUMOLOGIE
 PHARMACOLOGIE
 NEUROCHIRURGIE
 CHIRURGIE INFANTILE
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 ANATOMIE PATHOLOGIQUE
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 MEDECINE LEGALE
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
 INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
 RHUMATOLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
 MEDECINE INTERNE
 REANIMATION MEDICALE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES
 HISTOLOGIE-CYTOLOGIE, CYTOGENETIQUE ET BIOLOGIE
 CELLULAIRE ET DE LA REPRODUCTION

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie
 ANTONINI Marie-Thérèse
 BOUTEILLE Bernard
 CHABLE Hélène
 DAVIET Jean-Christophe
 DRUET-CABANAC Michel
 DURAND-FONTANIER Sylvaine
 ESCLAIRE Françoise
 JULIA Annie
 LAPLAUD Paul
 MOUNIER Marcelle
 PETIT Barbara
 QUELVEN Isabelle
 RONDELAUD Daniel
 TERRO Faraj
 VERGNE-SALLE Pascale
 VINCENT François

Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
 Explorations Fonctionnelles Physiologiques
 Parasitologie - mycologie
 Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles
 Médecine physique et réadaptation
 Epidémiologie, économie de la santé et prévention
 Anatomie – Chirurgie Digestive
 Biologie Cellulaire
 Hématologie
 Biochimie et Biologie Moléculaire
 Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
 Anatomie et cytologie pathologiques
 Biophysique et Médecine Nucléaire
 Laboratoire Cytologie et Histologie
 Biologie Cellulaire
 Thérapeutique
 Physiologie

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel
 BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE
 MEDECINE GENERALE

Ce travail est dédié :

A mes grands parents,

Sans qui rien, depuis 28 ans, n'aurait été possible.

*Merci pour tout. J'espère que votre attente est ici
récompensée.*

A notre maître et président de thèse :

Monsieur le Professeur Denis SAUTEREAU

Professeur des universités d'hépatogastro-entérologie

Praticien hospitalier

Chef de Service

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury. Votre accueil lors de notre arrivée dans votre service puis votre soutien tout au long de ces années a entretenu notre curiosité et notre enthousiasme. Vous nous avez témoigné votre confiance et nous espérons continuer à en être digne. Puisse ce travail, dont vous êtes l'instigateur, être le témoignage de notre profond respect.

A notre jury :

Monsieur le Professeur François LABROUSSE

Professeur des universités d'anatomie pathologique

Praticien hospitalier

Chef de Service

Vous nous avez honoré en acceptant de participer à ce jury. Soyez assuré de notre respectueuse considération.

A notre jury :

Monsieur le Professeur Bernard PILLEGAND

Professeur des universités d'hépatogastro-entérologie

Médecin des Hôpitaux

Votre disponibilité et votre plaisir d'enseigner sont communicatifs. Votre sens de la clinique et votre humanité forcent notre admiration. Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre jury :

Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

Professeur des universités d'anatomie – chirurgie générale

Chirurgien des hôpitaux

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en participant à ce jury de thèse. Votre dynamisme, votre bonne humeur et vos compétences ont forcé notre admiration. Recevez ici le témoignage de notre gratitude et de notre reconnaissance.

A notre membre invité :

Madame le Docteur Anne LE SIDANER

Hépatogastro-entérologie

Praticien hospitalier

Ma chère Anne, tu as accepté spontanément de participer à cette étude pour laquelle tu as réalisé toutes les explorations fonctionnelles. Ta disponibilité, ta patience, ta gentillesse, l'accueil que tu m'as réservé à mon arrivée dans le service en novembre 2002, tes longues heures d'enseignement de l'endoscopie resteront d'excellents souvenirs. J'espère avoir été un élève assidu. Puisse cette thèse ne pas te décevoir et être l'expression de mon amitié.

A ma famille,

A ma mère et mon beau-père :

*Pour votre soutien et vos encouragements durant ces dix longues années
d'études. Pour avoir toujours cru en moi,
Pour nous avoir fait un petit monstre !
De tout cœur, merci.*

A mon petit frère Guillaume :

*Un petit frère à 22 ans !! L'attente en valait vraiment le coup.
J'espère que toi aussi, un jour, tu mèneras à bien tes projets.*

A mon oncle, ma tante, Adrien et Pauline :

*Vous voilà, pour longtemps j'espère, enfin tranquille. Même dans vos
peines les plus profondes, vous ne m'avez jamais oublié ; puisse donc ce
travail ne pas vous décevoir. Merci pour tout.*

A mes amis,

A Remy, Marie, Cécile, Sophie, Antoine et Mickey :

Ça y est j'ai enfin fini !!!! Merci pour votre disponibilité sans faille et pour votre soutien durant ces longues années durant lesquelles jamais nous ne nous sommes séparés. Une amitié vieille de presque 45 ans, ça laisse des traces. Toujours là quand il le fallait, votre présence me remplit de joie. Je souhaite de tout cœur que tout cela va perdurer.

A Géraldine :

Et pourtant tu es responsable de mon arrivée à Limoges !!!

A Pierre :

Un cours à la maison, c'est finalement très agréable ! Tu as eu la chance de vivre en direct ce travail... Ta présence, ta disponibilité, ton soutien, ton obstination et ton énergie communicative m'ont toujours permis d'y arriver. Les bénéfices de ton enthousiasme sont prodigieux. Une intelligence subtile au service d'une personnalité attachante.

A la famille Sussan, indissociable de mon enfance.

Au service d'hépatogastro-entérologie,

Au Dr Debette-Gratien :

Merci pour avoir facilité mon intégration lors de mon arrivée dans ce beau service orange... Ta passion pour l'hépatologie « du 44 au 54 » est démonstrative et ta franchise devrait être un exemple pour tous ! Elle est où ma tasse ??

Au Dr Cessot :

Motard endurei, médecin SNGF, spécialiste mondial de l'hémorroïde interne de stade 2, tu m'as surtout tout appris en endoscopie et, ça a été plus dur, en échographie. Merci pour tous ces enseignements délivrés, de surcroît, avec patience et dévouement.

Au Dr Vincensini :

Ta dextérité en endoscopie (et en baby-foot...), ton pragmatisme, ta patience, ta simplicité et ton assiduité au Casino de Cassis forcent mon admiration. Merci pour tout ce que tu m'as appris. Peut-être continuerions nous longtemps à travailler ensemble !

Au Dr Ngomirakiza :

Vous sommes arrivés ensemble et ta rapidité d'adaptation est à citer en exemple. Bon courage pour la suite !

A mes co-internes :

Marianne, G2P2; Virginie alias Viviane, représentante en monobrosse; Leila - Zézette, « dans 2 minutes la biopsie »; Alexandre, avec qui j'étais dans le bras placebo de l'essai Propecia! Paul, l'intellectuel et Romain, le seul normal!

Vous avez la faculté de transformer n'importe quel travail en partie de plaisir. Quelle fine équipe! Merci pour tous ces bons moments... passés et futurs!

A tout le personnel du service d'hépto-gastro-entérologie :

Aux infirmières de la salle, pour avoir su me déchiffrer;

Aux aides soignantes et agents, pour leurs dévouements;

Aux secrétaires, pour réussir à me comprendre;

A Jacqueline, qui essaie de gérer tout ça!

Au « petit personnel » d'endoscopie, pour sa patience dans mon apprentissage de toutes les techniques.

Pour m'avoir accueilli avec sympathie et surtout pour me supporter tous les jours, merci.

A tous les autres,

Au Dr Blanc (service de Cardiologie) :

Votre sympathie et votre disponibilité sont d'excellents souvenirs de mon passage dans votre aile. Merci pour m'avoir appris une infime partie de vos connaissances en rythmologie... le tuyau c'est plus simple !!

Au Dr Gérardin et au Dr Venot (service de Médecine Interne – Saint Junien) :

La venue dans votre service a été un véritable plaisir. Je vous remercie de m'avoir si vite autonomisé.

Au Dr Martin (service d'Oncologie Médicale) :

Ta spontanéité, ta bonne humeur légendaire et ta décontraction m'ont permis de progresser en cancérologie dans une ambiance amicale. D'aucuns ne peuvent cependant pas comprendre cela. ¡ Adonde sea, que te vaya bien ! Merci pour tout.

Au Dr Labourey (service d'Oncologie Médicale) :

Ta maturité intellectuelle et médicale est éloquente et force mon admiration. Eternel rêveur, assoiffé de connaissances, tu m'as souvent sorti de situation délicate. Merci pour cette folle année en cancérologie.

Aux Drs Mathé(s) (Radiothérapeutes, Oncologues, Endocrinologues !) :

Votre sympathie et votre simplicité méritent attention. Merci pour tout.

Au Dr Phan-Decroisette (service de Pneumologie) :

Chef de clinique, importatrice de nems verts, sophrologue... ton énergie, ta patience, ton humour et tes compétences sont admirables. Merci pour tous ces bons moments passés en ta compagnie à attaquer l'oncologie. Formidable !!!

A Mademoiselle Leobon (attachée de recherche clinique, service d'Oncologie médicale):

Merci pour tes calculs et tes explications statistiques.

Et à toutes celles et à tous ceux, rencontrés à Limoges, non cités ici mais qui sont d'importance. Nous sommes tous d'horizons différents, extraterrestres débarqués en limousin du fait de notre exceptionnelle réussite à l'internat. Cela permet parfois d'enrichissante rencontre. Merci.

SOMMAIRE

INTRODUCTION -----20

I- GENERALITES -----22

AJ Embryologie locorégionale de l'œsophage et théorie congénitale ---23

1°) *Organogenèse normale* -----23

a- Formation de l'intestin primitif antérieur -----24

b- Apparition du sillon laryngotrachéal -----24

c- Formation du septum trachéo-œsophagien -----25

d- Différentiation de l'œsophage -----26

e- Différentiation des organes voisins -----26

2°) *Epithélialisation de l'œsophage durant la vie embryonnaire* -----27

3°) *Anomalies de développement de l'œsophage* -----27

BJ Reflux gastro-œsophagien et théorie acquise -----28

1°) *Epidémiologie et histoire naturelle* -----28

2°) *Physiopathologie simplifiée* -----30

3°) *Formes cliniques* -----32

a- Symptômes caractéristiques du RGO -----33

b- Manifestations extra-digestives -----33

4°) *Explorations fonctionnelles* -----35

a- pH-métrie œsophagienne des 24 heures -----35

b- Manométrie œsophagienne -----36

<i>CJ Hétérotopie de muqueuse gastrique</i>	38
1°) <i>Signes cliniques et morphologiques</i>	38
a- Signes cliniques	39
b- Signes endoscopiques	41
c- Aspects radiologiques	43
2°) <i>Localisation</i>	43
3°) <i>Anatomie pathologique</i>	44
4°) <i>Complications</i>	46
II- ETUDE CAS-TEMOINS	48
<i>AJ Buts</i>	49
1°) <i>Objectif principal</i>	49
2°) <i>Objectifs secondaires</i>	49
<i>BJ Matériels et méthodes</i>	49
<i>CJ Résultats</i>	53
1°) <i>Analyse descriptive de l'échantillon</i>	53
a- Prévalence et caractéristiques générales	53
b- Signes cliniques	55
c- Aspects endoscopiques	56
d- Anatomie pathologique	58
e- Explorations fonctionnelles	59
2°) <i>Analyse statistique (bivariée) de l'échantillon</i>	60

III- DISCUSSION	-----62
CONCLUSION	-----68
ABREVIATIONS	-----70
ANNEXES	-----71
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	-----75
SERMENT D'HIPPOCRATE	-----82

INTRODUCTION

L'hétérotopie de muqueuse gastrique (HMG) consiste en un îlot de muqueuse gastrique au sein de la muqueuse œsophagienne. Ces foyers d'hétérotopie peuvent être retrouvés tout le long du tube digestif, mais siègent le plus souvent au niveau du tiers supérieur de l'œsophage, en dessous de la bouche de Killian.

Schmidt [1] a fait la première description en 1805 d'îlots au sein de la muqueuse de l'œsophage cervical à partir d'analyses autopsiques. En 1897, Shaffer [2] rapporte la présence, à ce niveau, de cellules morphologiquement identiques aux glandes présentes dans le fundus gastrique.

A l'inverse de la métaplasie intestinale observée dans l'œsophage de Barrett, il n'existe aucune continuité entre ces plages d'HMG et la jonction œsogastrique. L'expression immunohistochimique de ces deux entités tissulaires est, de plus, différente.

En endoscopie, ces plages sont rose pâle ou saumonées, bien distinctes de la muqueuse œsophagienne normale adjacente, de teinte grisâtre. La prévalence du diagnostic endoscopique d'HMG varie dans la littérature selon les séries entre 0,1 et 10 % [3].

La physiopathologie de cette anomalie est mal connue [4]. Pour certains, la pathogénie est acquise et similaire à celle de l'endobrachyœsophage, avec une association à un reflux gastro-œsophagien (RGO) ; alors que pour d'autres il ne s'agit que d'une malformation congénitale. Il n'en demeure pas moins que certains patients présentent une symptomatologie de reflux [5], sans qu'il ne soit établi si celle-ci est due à un RGO ou à une possible sécrétion d'acide chlorhydrique par l'îlot.

Afin de savoir s'il existe un lien entre reflux gastro-œsophagien et hétérotopie de muqueuse gastrique du tiers supérieur de l'œsophage, nous avons conduit une étude cas-témoins au Centre Hospitalier Universitaire de Limoges pendant 4 mois.

Après avoir rappelé l'embryologie de l'œsophage et l'état des connaissances sur l'HMG (I), notre étude sera présentée (II) puis soumise à discussion (III).

I-GENERALITES

Ce chapitre se divise en trois parties : nous rappellerons brièvement l'embryologie œsophagienne, sur laquelle se base la théorie congénitale ; puis nous étudierons le reflux gastro-œsophagien et son rôle éventuel dans la physiopathologie de l'hétérotopie (théorie acquise, secondaire) ; enfin une revue de la littérature nous permettra de faire un état des lieux des connaissances actuelles sur l'hétérotopie de muqueuse gastrique.

A) Embryologie locorégionale de l'œsophage et théorie congénitale :

La mise en place normale des structures œsophagienne et trachéale se fait à partir de l'intestin primitif antérieur durant les troisièmes et cinquièmes semaines de vie embryonnaire [6]. La séparation entre trachée et œsophage est réalisée à un stade précoce par le septum trachéo-œsophagien, véritable clef de voûte de l'organogénèse locale. Par conséquent, les malformations touchent à la fois l'œsophage et la trachée, avec une communication anormale possible entre les deux filières aérienne et digestive.

La pathologie malformative œsophagienne la plus fréquente est dominée par l'atrésie de l'œsophage.

1°) Organogénèse normale :

Les figures 1 et 2 (annexe n°1 page 71) illustrent la théorie classique de Gray et Skandalakis reprise ci-après [7].

a- Formation de l'intestin primitif antérieur :

Dès la troisième semaine de vie intra-utérine, la plicature cranio-caudale de l'embryon est à l'origine de la formation de l'intestin primitif. En effet, le sac vitellin s'invagine entre l'ébauche cardiaque en avant et la notochorde en arrière pour former un diverticule endodermique. Celui-ci se termine en cul-de-sac crânial, formé par la membrane buccopharyngée, limitant le stomodéum.

Au vingt et unième jour, le stomodéum se rétrécit pour devenir une structure cylindrique, creuse d'emblée : l'intestin primitif antérieur.

b- Apparition du sillon laryngotrachéal :

Dans les jours suivants, une gouttière apparaît à la face antérieure de l'intestin primitif, depuis l'épiglotte jusqu'aux ébauches biliaires. Il s'agit d'une prolifération de cellules entodermiques réalisant un sillon à parois épaisses.

Puis, un renflement survient au niveau de la portion caudale du sillon : le diverticule trachéal qui est un bourgeon entoblastique plein.

La différenciation et la croissance de ce bourgeon seront liées au mésenchyme environnant (vingt deuxième – vingt troisième jour).

c- Formation du septum trachéo-œsophagien (STO) :

Trois phénomènes successifs, qui se déroulent lors de la fin de la quatrième semaine de vie intra-utérine, vont être à l'origine de la séparation définitive des conduits aérien et digestif :

Tout d'abord apparaissent des sillons latérotachéaux, depuis la région pharyngée jusqu'au renflement trachéobronchique. Les berges de la gouttière laryngotrachéale prolifèrent au niveau du bourgeon trachéobronchique. La multiplication cellulaire rapide fait converger les berges qui se rejoignent en amont. La gouttière se forme par migration crâniale vers le pharynx de cette prolifération cellulaire. Le septum œsotrachéal est formé. Tout d'abord cellulaire, il est le siège de nécrose avec vacuolisation en regard des sillons latérodigestifs.

Ceux-ci vont se creuser en direction des vacuoles. Les deux membranes basales s'invaginent de part et d'autre jusqu'à leur coalescence médiane. Le mésenchyme migre progressivement pour compléter finalement la séparation entre trachée et œsophage.

Le septum est apparu initialement dans la portion crâniale de la zone aérodigestive commune. L'élongation trachéale, crâniale et caudale et surtout l'élongation œsophagienne, uniquement crâniale font progresser le septum de façon ascendante jusqu'au pharynx du vingt septième au trente deuxième jour.

d- Différentiation de l'œsophage :

Le développement de l'œsophage se poursuit jusqu'à la septième semaine, date à laquelle il atteint sa taille définitive par rapport aux autres organes. La lumière œsophagienne se modifie : de circulaire, elle s'aplatit (septième semaine) avec apparition des plis longitudinaux primaires puis secondaires (dixième – douzième semaine). Durant cette période, il existe une prolifération cellulaire de l'épithélium œsophagien. La lumière œsophagienne est emplies de matériel cellulaire mais jamais obstruée. L'organisation définitive musculaire est obtenue à la douzième semaine. Point important, l'apparition des structures vasculaires se fait vers la septième semaine. Au quatrième mois, l'épithélium stratifié définitif est constitué.

e- Différentiation des organes voisins :

Le bourgeon trachéobronchique s'entoure d'une condensation mésenchymateuse. Les deux ébauches bronchiques droite et gauche apparaissent. Le mésenchyme se différencie à leur contact en structure de soutien et les éléments vasculaires se développent. La trachée s'entoure de cartilage vers la dixième semaine, puis s'organise en anneaux. La croissance trachéale se poursuit durant la vie intra-utérine : lors de sa constitution, la bifurcation trachéale est cervicale haute ; après le premier mois, elle se situe au niveau de la première vertèbre thoracique (T1) ; à la naissance, elle se retrouve en T4-T5. Vers le quarante-cinquième jour, le pharynx prend une forme en T entre les bourrelets cricoïdiens et aryénoïdiens ; le septum œsotrachéal arrive au contact des lames latérales des cartilages cricoïdes et, en induisant leur fusion, achève la séparation laryngo-trachéo-œsophagienne.

2°) Epithélialisation de l'œsophage durant la vie embryonnaire :

L'intestin primitif antérieur est constitué initialement d'un épithélioma cylindrique [8]. Ce dernier est progressivement remplacé par un épithélium cilié vers la huitième semaine puis malpighien de la dix-huitième à la vingtième semaine de vie embryonnaire. Ce processus débute à la partie moyenne de l'œsophage pour s'étendre dans les directions crâniale et caudale, de façon contemporaine à la progression du STO. A la naissance, la conversion est complète.

3°) Anomalies de développement de l'œsophage :

D'un **point de vue anatomique**, en se basant sur le développement du septum trachéo-œsophagien, les anomalies malformatives congénitales de l'œsophage sont les suivantes :

- Atrésie de l'œsophage avec ou sans fistule trachéo-œsophagienne ;
- Fistule trachéo-œsophagienne sans atrésie ;
- Sténose congénitale et rétrécissement de l'œsophage ;
- Ptérygion de l'œsophage ;
- Dilatation congénitale de l'œsophage ;
- Diverticule de l'œsophage, poches œsophagiennes ;
- *Autres* : absence d'œsophage ou de trachée, dédoublement de l'œsophage,

déplacement congénital de l'œsophage ...

D'un **point de vue histologique**, la séquestration d'un épithélium mal différencié correspondrait aux foyers d'hétérotopie gastrique, qui sont essentiellement de type cardiaal ou fundique : c'est la *théorie congénitale*. L'hétérotopie gastrique serait alors la résultante de la persistance de foyers de muqueuse gastrique embryonnaire par défaut d'épithélialisation de l'œsophage durant la vie embryonnaire. Cet épithélium gastrique conserve ses propriétés histologiques, immunohistochimiques et fonctionnelles.

B) Reflux gastro-œsophagien et théorie acquise :

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) se définit par la survenue anormalement fréquente ou prolongée du mécanisme physiologique de passage à travers le cardia d'une partie du contenu gastrique (ou duodéno-gastrique) dans l'œsophage. Le reflux ne devient pathologique que lorsqu'il s'accompagne de symptômes affectant la qualité de vie et/ou de lésions œsophagiennes [9], [10].

1°) Epidémiologie et histoire naturelle :

Le RGO est une affection fréquente puisque sa prévalence se situe entre 15 et 25 % chez l'adulte [11] et le plus souvent bénigne, à l'origine de symptômes, principalement le pyrosis et les régurgitations acides. La majorité des patients ne consultent pas tant leur symptômes sont modérés et intermittents. Certains souffrent de façon plus intense et prolongée ou développent une œsophagite. La prévalence de cette œsophagite dans la population est difficile à estimer mais probablement de l'ordre de 2 %.

Les complications telles que les sténoses ou les ulcères creusants sont rares, n'excédant pas 10 % des patients présentant en endoscopie une œsophagite.

L'élément le plus marquant de l'histoire naturelle du RGO est le caractère chronique de cette affection. En effet, dans la majorité des cas, les symptômes et le cas échéant les lésions œsophagiennes, ont tendance à réapparaître en l'absence de traitement. En revanche, les formes sans œsophagite vont rarement évoluer vers l'œsophagite, et les lésions d'œsophagite si elles sont présentes initialement ont peu tendance à s'aggraver lors des rechutes [12], [13].

Cependant, dans la représentation théorique de la maladie d'un point de vue temporel, le stade initial est un RGO sans œsophagite ; il survient ensuite une œsophagite non sévère et non compliquée. La maladie progresse alors vers une œsophagite sévère et/ou compliquée de sténose, d'ulcère, d'hémorragie ou d'endobrachyœsophage (EBO). Le risque majeur de cet EBO est le développement d'un adénocarcinome œsophagien.

D'un point de vue histologique, l'EBO correspond au remplacement de l'épithélium malpighien normal du bas œsophage par une muqueuse métaplasique de type glandulaire du fait de l'agression induite par le RGO : ceci est un phénomène acquis.

Avidan [4] et Tang [14] évoquent un mécanisme identique pour l'hétérotopie du tiers supérieur de l'oesophage : c'est la *théorie acquise*.

2°) Physiopathologie simplifiée :

La physiopathologie est multifactorielle. Différents facteurs sont, en effet, impliqués dans la survenue du RGO ; la figure 3 (annexe n°2 page 73) les résume [15] :

- Anomalies de la motricité œsophagienne ;
- Faiblesse de la résistance muqueuse ;
- Hernie hiatale ;
- Vidange gastrique ralentie ;
- Défaillance du système antireflux.

Dans la majorité des cas le RGO est en rapport avec une **défaillance de la barrière antireflux**. Celle-ci, située à la jonction œsogastrique, assure la continence cardiale. La barrière antireflux normale est composée du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO), qui joue le rôle d'un sphincter interne et du pilier droit du diaphragme qui joue celui d'un sphincter externe. La pression du SIO chute de façon très importante dans les minutes qui précèdent un épisode de reflux et le mécanisme principal de cette « incontinence cardiale » physiologique ou pathologique, consiste en des relaxations profondes non déclenchées par la déglutition et de durées plus prolongées que les relaxations induites par cette dernière. Ces relaxations transitoires du SIO (RTSIO) précèdent la quasi-totalité des épisodes de reflux physiologiques et environ les deux tiers des reflux pathologiques [16]. Le mécanisme des RTSIO fait intervenir un réflexe vago-vagal à point de départ gastrique lié à l'activation de mécanorécepteurs principalement localisés dans la région sous cardiale et le fundus gastrique. Les voies nerveuses mises en jeu utilisent une transmission de nature non adrénérique non cholinérique dont le médiateur principal est le monoxyde d'azote.

Toutes les RTSIO ne sont pas accompagnées de reflux, mais la proportion de relaxations au cours desquelles se produit un épisode de reflux acide est plus élevée en cas de RGO pathologique.

Le rôle du sphincter diaphragmatique, qui vient renforcer le SIO, est également important dans les situations où augmente la pression abdominale, notamment au cours d'efforts physiques.

La **hernie hiatale** favorise à la fois le nombre de RTSIO et la survenue du reflux par d'autres mécanismes que les RTSIO et perturbe également la clairance œsophagienne [17].

Le rôle de l'estomac est également important, puisque outre une **vidange gastrique ralentie**, le tonus de l'estomac est impliqué. Les sujets atteints de RGO ont, en effet, une relaxation postprandiale plus profonde et/ou prolongée que les sujets sains [18]. L'étirement des mécanorécepteurs gastriques lors de la période post-prandiale favorise la survenue des RTSIO et le pH est plus acide dans la partie proximale de l'estomac. Cette poche d'acidité est donc immédiatement mise en jeu lorsqu'un reflux survient. Cette agression acide de la muqueuse œsophagienne est attestée par l'existence d'une corrélation entre la durée de l'exposition acide de l'œsophage constatée par pH-métrie et la sévérité des lésions œsophagiennes. Cependant, les reflux non acides ou mixtes jouent également un rôle dans la pathogénie du RGO. L'apport récent de la mesure de l'impédance électrique endoluminale œsophagienne permet l'exploration de ces reflux non acides, d'en déterminer leurs natures, gazeuse ou liquidienne et d'en évaluer leur extension proximale dans l'œsophage.

Les **mécanismes de défense de l'œsophage** mis en jeu après une agression acide ou autre associent les processus de clairance et de réparation de la muqueuse œsophagienne.

La clairance dépend du péristaltisme œsophagien et de la déglutition salivaire qui contient un tampon de bicarbonates et du mucus.

3°) Formes cliniques :

L'expression clinique du RGO est très variée, de la symptomatologie typique aux seuls signes extra-digestifs volontiers plus trompeurs [19]. Le **tableau 1.1** en résume les principales manifestations cliniques.

Symptômes digestifs
Pyrosis, régurgitations Douleurs épigastriques Dysphagie, odynophagie Nausées, éructations Hémorragies digestives Troubles dyspeptiques
Douleurs thoraciques pseudo-angineuses
Manifestations respiratoires
Asthme, hoquet Toux chronique Atélectasies Broncho-pneumopathies aiguës et chroniques Dilatation de bronche Fibrose pulmonaire
Troubles du sommeil
Manifestations ORL

Tableau 1.1 : manifestations cliniques associées au RGO.

a- Symptômes caractéristiques du RGO :

Les signes cliniques les plus évocateurs sont le pyrosis et les régurgitations acides ou alimentaires.

Le *pyrosis* – quasi pathognomonique de l'affection – se définit comme une brûlure rétrosternale ascendante, habituellement postprandiale. La survenue de cette symptomatologie est souvent favorisée par l'anteflexion ou le décubitus (syndrome postural). Les *régurgitations* sont isolées ou associées au pyrosis et présentent dans environ 60 % des cas de RGO.

b- Manifestations extra-digestives :

Ces manifestations peuvent être ou non associées aux symptômes digestifs et peuvent être trompeuses lorsqu'elles sont isolées. Les **tableaux 1.1** et **1.2** résument les principaux signes extra-digestifs du RGO.

Le reflux peut provoquer ou aggraver des troubles respiratoires ou ORL (dites manifestations « supra-œsophagiennes ») selon deux mécanismes différents :

- Un phénomène direct de micro aspiration du contenu gastrique vers les voies respiratoires ;
- Un mécanisme indirect de bronchoconstriction réflexe à point de départ œsophagien et à médiation vagale.

L'asthme peut aggraver le reflux en favorisant les RTSIO. L'examen ORL est souvent non contributif mais permet d'éliminer d'autres pathologies graves. Les douleurs thoraciques peuvent reproduire celles d'un syndrome coronarien aigu.

Tableau 1.2 : manifestations ORL associées au RGO.

Enrouement chronique
Brûlures et paresthésies pharyngées
Pharyngite chronique
Fausses angines
Rhino-pharyngite
Globus hystericus
Glossodynie
Dysphonie
Laryngite peptique ou postérieure
Laryngospasme
Impression de corps étranger pharyngé
Otalgies
Erythème et œdème inter-aryténoïdiens
Ulcères / granulomes des cordes vocales
Sténoses sous glottiques
Halitose
Hypersialorrhée
Erosions dentaires

4°) Explorations fonctionnelles :

Ces explorations fonctionnelles sont indiquées devant des symptômes atypiques ou lors de reflux réfractaires au traitement médical où se pose alors l'indication opératoire [10], [20]. Afin d'établir le diagnostic de RGO, la pH-métrie œsophagienne des 24 heures est considérée comme le *gold standard*. Nous développerons la pH-métrie et la manométrie œsophagienne qui ont été utilisées dans notre étude.

a- pH-métrie œsophagienne des 24 heures :

Cet examen consiste à mesurer les variations du pH dans l'œsophage essentiellement distal et à quantifier les reflux acides d'origine gastrique durant 24 heures, en ambulatoire, après arrêt de tout traitement antisécrétoire. Sa sensibilité est d'environ 90 % lorsqu'il existe une œsophagite en endoscopie ; elle est moindre (60 à 70 %) en l'absence de lésions œsophagiennes. La pH-métrie permet d'établir une relation temporelle entre le symptôme et l'épisode de reflux acide.

L'examen débute après étalonnage de l'électrode dans une solution de pH neutre et acide. La sonde est posée par voie nasogastrique chez un malade à jeun puis descendue dans l'estomac, atteint quand le pH devient acide. Remontée à travers le cardia, matérialisé par le virage du pH, l'électrode est laissée en place dans l'œsophage, en zone de pH neutre, à cinq centimètres au dessus du SIO. De façon idéale, la limite supérieure du SIO peut être repérée par une manométrie.

L'enregistrement durant toute la durée du nycthémère des variations du pH œsophagien permet de les comparer aux variations physiologiques et de les relier aux symptômes que présente le patient.

L'interprétation, à la fois quantitative et qualitative, fait appel aux données suivantes (critères de De Meester) :

- Le nombre total d'épisode de reflux ;
- Le pourcentage de temps passé au-dessous du pH 4 ;
- Le nombre d'épisode de reflux prolongés de plus de cinq minutes ;
- La durée de l'épisode de reflux le plus long.

Un consensus est admis pour définir l'épisode de reflux acide comme étant la période de temps au cours de laquelle le pH se situe au dessous de 4, les épisodes de reflux devant avoir une durée minimale de 10 secondes [21].

b- Manométrie œsophagienne :

La manométrie explore la motricité de l'œsophage et son intérêt est controversé dans l'exploration du RGO. Les anomalies manométriques les plus fréquemment rencontrées en cas de RGO sont une hypotonie du SIO et une diminution d'amplitude des ondes des deux tiers inférieurs du corps de l'œsophage. D'autres anomalies sont moins spécifiques : des relaxations transitoires du SIO ou des séquences motrices inefficaces. Comme la pH-métrie, la manométrie œsophagienne a fait l'objet de recommandations pour la pratique clinique [22].

Le principe de cet examen consiste à placer dans l'œsophage une sonde de mesure permettant d'explorer la motricité du SIO et du corps de l'œsophage. Chez un patient à jeun depuis huit heures, une sonde est introduite par voie nasale jusqu'à ce que tous les capteurs soient dans l'estomac. Le patient étant allongé en décubitus latéral gauche, la sonde est retirée tous les centimètres en faisant déglutir des bolus de cinq millilitres d'eau (déglutition humide) permettant l'étude du tonus et des relaxations du SIO. La motricité du corps de l'œsophage (amplitude et propagations des ondes) est étudiée avec dix déglutitions humides en faisant un point fixe dans l'œsophage, l'orifice distal de la sonde étant situé trois centimètres au-dessus du bord supérieur du SIO. L'œsophage proximal est également étudié par retrait progressif de la sonde.

L'analyse des résultats dépend des données numériques enregistrées par le système et du tracé manométrique effectué par l'opérateur. Pour le SIO, une hypotonie très sévère inférieure à 6 mmHg a une valeur pronostique car elle peut prédire une résistance au traitement médical. Dans le RGO, il existe une altération du péristaltisme associée à une hypotonie des contractions au niveau distal ; ces anomalies sont corrélées avec la sévérité de l'œsophagite [23]. La manométrie œsophagienne n'a aucun intérêt diagnostique dans le RGO mais est recommandée avant une chirurgie antireflux ; dans notre étude elle recherchait d'éventuels troubles moteurs.

C) Hétérotopie de muqueuse gastrique :

L'*hétérotopie* ou *choristome* est la présence dans un tissu ou un organe de cellules qui en sont normalement absentes. L'hétérotopie de muqueuse gastrique (HMG) correspond à un ou plusieurs îlots de muqueuse gastrique au sein de la muqueuse œsophagienne. Ces foyers peuvent être retrouvés tout le long du tube digestif [24], de l'épiglotte au rectum en passant par le diverticule de Meckel ; le plus souvent l'HMG se situe au niveau du tiers supérieur de l'œsophage, juste sous la bouche de Killian.

Schmidt [1] a fait la première description en 1805 d'îlots au sein de la muqueuse de l'œsophage cervical à partir d'analyse autopsique ; ces îlots étant séparés de la jonction œsogastrique par quinze à vingt centimètres d'épithélium œsophagien normal. En 1897, Shaffer [2], anatomopathologiste, rapporte la présence, au niveau de l'œsophage supérieur, au dessus de la *muscularis mucosae*, de cellules morphologiquement identiques aux glandes présentes dans le fundus gastrique.

1°) Signes cliniques et morphologiques :

La prévalence de l'hétérotopie est estimée dans la littérature entre 0,1 % et 10 % des endoscopies œsophagiennes pratiquées [3], [14], [25] ; sans lien avec l'âge ou le sexe. Cette grande disparité dans la prévalence s'explique par l'attention variable que peut porter l'opérateur à l'examen du tiers supérieur de l'œsophage et de la bouche œsophagienne avec un caractère « endoscopiste dépendant » [26]. L'exploration de la bouche de Killian peut de surcroît être mal tolérée par le patient si l'endoscopie est réalisée sans anesthésie générale.

Dans la majeure partie des cas, l'HMG est asymptomatique et n'est mise en évidence de façon fortuite que lors d'un examen endoscopique réalisé pour l'exploration d'un RGO. Cependant, l'HMG peut se révéler par des douleurs abdominales atypiques, une dysphagie [27], un pyrosis, des régurgitations acides [4] ou ses complications (cf. infra).

L'expression clinique en est très variée avec comme pour le RGO des manifestations digestives et extra-digestives.

a- Signes cliniques :

Les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés dans la littérature sont les suivants [27], [28] et [29] :

- Pyrosis, régurgitations acides ;
- Brûlures épigastriques, douleurs rétrosternales ;
- Dysphagie, perte de poids ;
- Dyspepsie, douleurs abdominales ;
- Odynophagie ;
- Spasme cricopharyngé, laryngite ;
- Toux et enrouement chronique.

Foxen [27] a été le premier à décrire un cas de dysphagie associé à un foyer d'hétérotopie. Dès lors, plusieurs observations ont fait état de symptômes tels pyrosis, régurgitations acides, brûlures épigastriques et de manifestations extra digestives [30], [31].

Dans l'étude de Macha [30] réalisée sur plus de quatre cents enfants, les sujets porteurs de foyer d'HMG étaient plus souvent symptomatiques sur le plan ORL ou respiratoire : toux, sifflement (« wheezing »), asthme.

La physiopathologie de ces manifestations hautes n'est qu'incertaine : elles sont probablement médiées – comme pour le RGO – par un phénomène de micro aspiration du contenu gastrique vers les voies respiratoires avec une hyperréactivité bronchique et une bronchoconstriction réflexe avec participation vagale. Mais l'analyse anatomopathologique des îlots d'HMG révèle une sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules ectopiques qui peuvent également être infectées par *Helicobacter pylori* (cf. anatomopathologie page 44)

b- Signes endoscopiques :

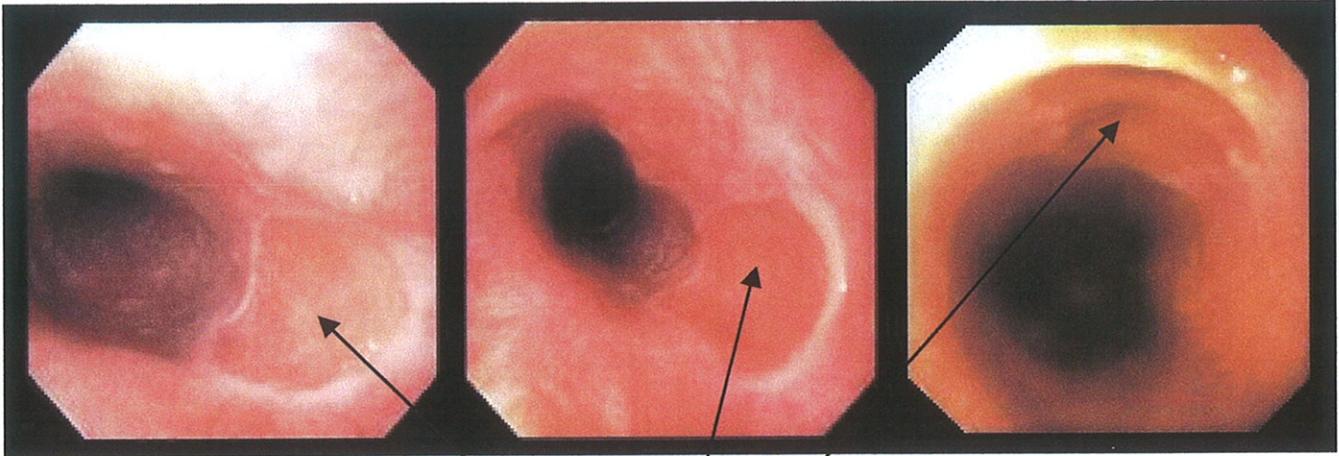
Le plus souvent l'HMG se situe au niveau du tiers supérieur de l'œsophage, juste en dessous de la bouche de Killian ; lors du retrait de l'endoscope une meilleure exploration de cette région est possible, facilitant la détection des îlots.

Les plages d'hétérotopie ont, en endoscopie, un aspect d'îlots rose pâle ou saumoné, bien distinct de la muqueuse œsophagienne normale adjacente qui apparaît plus grisâtre [3], [25], [28], [29] et [30]. Leurs diamètres varient de quelques millimètres à deux centimètres voire plus. Elles peuvent être uniques ou multiples, avec alors un aspect en miroir, ronde ou ovale selon l'axe longitudinal de l'œsophage ; l'extension peut cependant être transversale ou circonférentielle. Quant à la surface du foyer, son aspect est le plus souvent plan mais peut être surélevé voir déprimé ou polypoïde. Ces lésions seront biopsiées lors de l'examen endoscopique pour analyse anatomopathologique. Des images endoscopiques sont présentées page suivante.

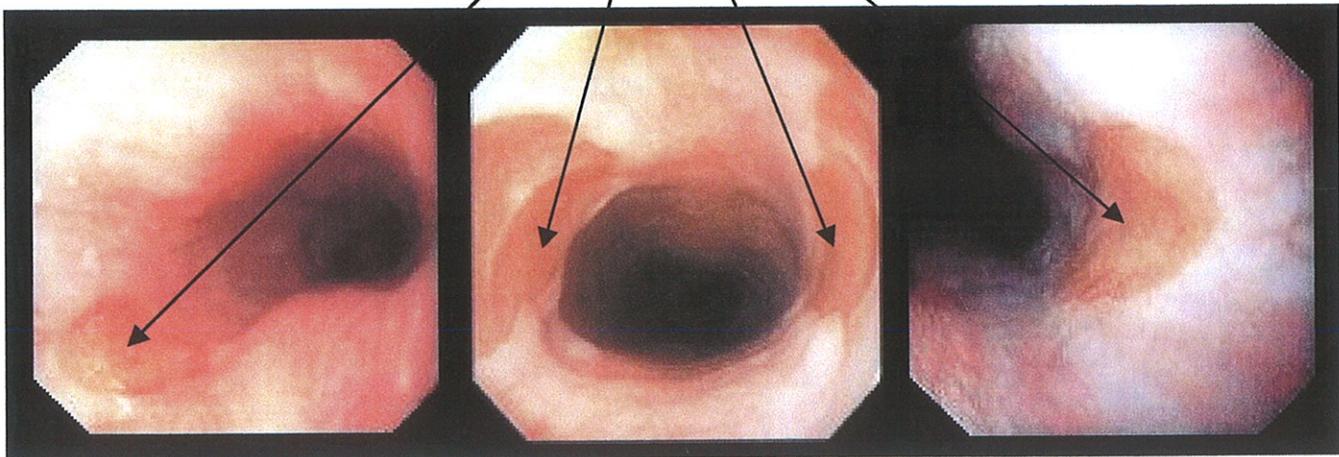
La fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD) recherche également d'autres anomalies pouvant être associées :

- Œsophagite ;
- Anneaux ou membranes ;
- Hernie hiatale ;
- Endobrachyœsophage ;
- Gastrite ;
- Ulcère gastro-duodéal ;
- Dégénérescence adénocarcinomateuse.

Aspects endoscopiques de foyers d'HMG.



Ilots de muqueuse gastrique hétérotopique



c- Aspects radiologiques :

La première description radiologique d'hétérotopie date de 1987 [32], où Williams rapporte un cas associé à un anneau de l'œsophage cervical. Le transit œsophagien baryté en double contraste est bien moins sensible et bien moins spécifique que l'exploration endoscopique et ne met en évidence l'HMG que lorsqu'elle est associée à de larges ulcérations, anneaux ou lorsqu'il existe des complications [33], [34].

2°) Localisation :

Les foyers d'hétérotopie peuvent être retrouvés tout le long du tube digestif « de la bouche à l'anus ».

Les premières descriptions de foyers d'HMG dans la **cavité buccale** remontent à 1927 avec depuis près de quarante cas décrits [35], [36] : langue, voile du palais et épiglotte.

Au niveau de l'intestin grêle, il peut exister des îlots au sein du **duodénum** ou du **diverticule de Meckel** [37], avec à cet endroit la mise en évidence d'*Hp* responsable d'hémorragie diverticulaire. En ce qui concerne le duodénum, la **vésicule biliaire** [38] ou le rectum, le foyer d'HMG peut être surmonté de polypes hyperplasiques [39].

De nombreux cas d'HMG dans le **rectum** sont publiés [40] et sont parfois révélés par des rectorragies [41].

Enfin, des îlots d'hétérotopie ont également été signalés dans le **colon**, les **poumons**, le **larynx**, le **pancréas**, les **voies urinaires** et la peau de la **paroi abdominale** [42]. Dans cette dernière description les foyers d'HMG étaient associés à du tissu pancréatique.

3°) Anatomie pathologique :

Sur le plan histologique, la lésion ectopique se singularise par la présence de **glandes gastriques**, le plus souvent fundiques, rarement antro-pyloriques enchâssées dans une muqueuse œsophagienne par ailleurs normale [40], [43]. La métaplasie intestinale observée dans l'œsophage de Barrett (EBO) est le principal diagnostic différentiel.

Contrairement à l'EBO, il n'existe aucune continuité entre les plages d'hétérotopie et la jonction oesogastrique [14]. De plus, l'expression immuno-histochimique de ces deux entités tissulaires est différente, suggérant une origine embryonnaire distincte : des cellules endocrines sécrétant la sérotonine, le glucagon, la somatostatine et le polypeptide pancréatique sont présentes dans les deux types tissulaires ; dans la muqueuse de Barrett existe en plus une sécrétion de neurotensine, alors que dans l'hétérotopie sont parfois retrouvées des cellules à gastrine.

Comme signalé lors de l'étude de l'embryologie œsophagienne, l'ectopie gastrique serait la résultante de la persistance de foyers de muqueuse gastrique embryonnaire par défaut d'épithélialisation de l'œsophage durant la vie in-utero. L'épithélium glandulaire embryonnaire ne secrète pas de mucine à l'inverse de celui de l'EBO [44].

De nombreux travaux [4], [5], [14] et [25] ont mis en évidence une association fréquente entre HMG et EBO, ces deux entités exprimant conjointement les cytokératines 7 et 20 et DAS-1 [45].

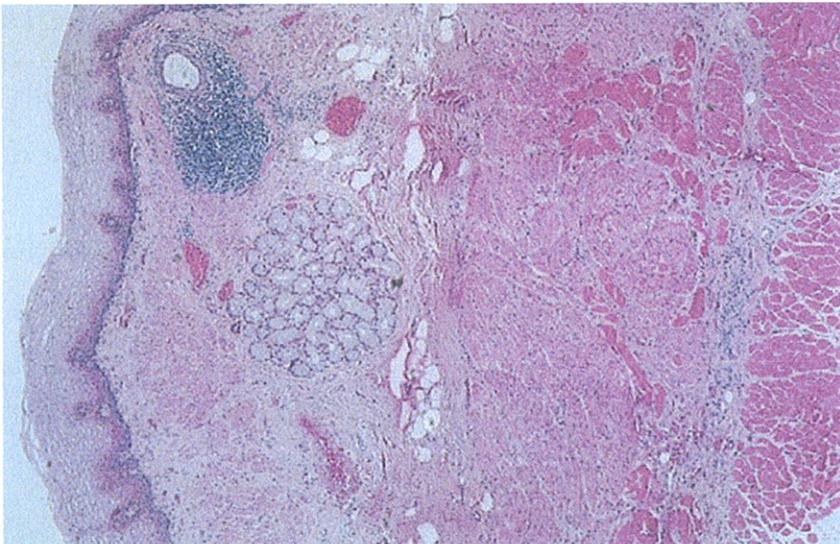
L'épithélium gastrique de l'hétérotopie sécrète du HCl ; les cellules ectopiques maintiennent leurs rôles physiologiques du fait de leur origine en dépit de leur situation extra-gastrique [3], [46].

Enfin, l'HMG est un site potentiel d'infection à *Helicobacter pylori* [47], [48] pouvant servir de réservoir pour la transmission salivaire de l'infection ou être une niche de résistance aux antibiotiques.

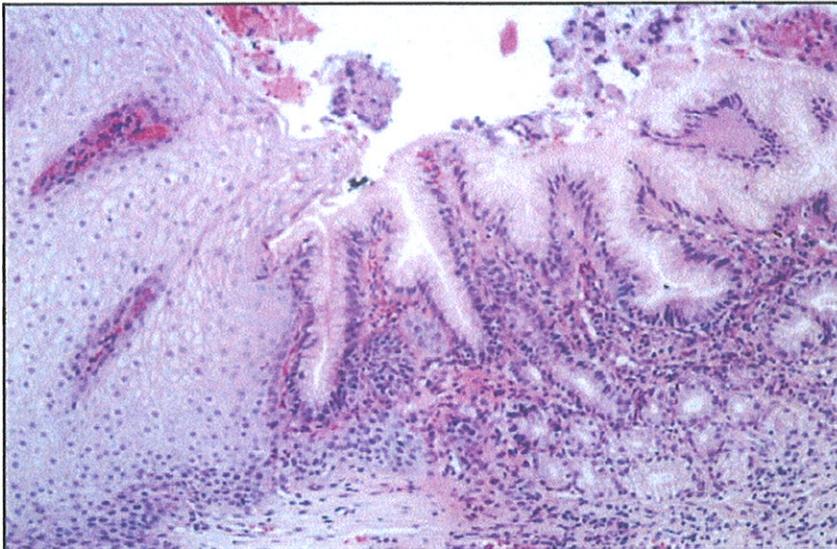
Au sein d'un foyer d'HMG une dysplasie peut apparaître, vraisemblablement par l'expression de facteurs de prolifération cellulaire comme la topoisomérase 2 α , ou l'ornithine décarboxylase [25], [45].

Des coupes histologiques d'œsophage normal et d'HMG sont présentées ci-dessous (coloration HES).

Anatomie pathologique.



Histologie oesophagienne normale, avec de la gauche vers la droite : muqueuse avec l'épithélium de revêtement pluristratifié pavimenteux, sous muqueuse contenant des glandes sécrétant de la mucine et musculature.



Hétérotopie de muqueuse gastrique :
œsophage normal à gauche, en continuité avec des glandes gastriques de types cardiales.

4°) Complications :

Outre la dysphagie haute, de nombreuses autres complications moins fréquentes sont décrites dans la littérature :

- Anneaux œsophagiens [49] ;
- Fistule œsotrachéale [25] ;
- Perforation spontanée [50] ;
- Sténose peptique [51], avec possible impaction alimentaire ;
- Ulcération [3] ;
- Hémorragie [52] ;
- Dysplasie [53], pouvant être traitée, du fait du risque de dégénérescence de la dysplasie de haut grade, par coagulation au plasma Argon [54] ;
- Dégénérescence adénocarcinomeuse [43] ; une trentaine de cas ont été rapportés [55]. A un stade précoce, une mucosectomie endoscopique peut être réalisée [56].

Pour conclure les généralités sur l'hétérotopie de muqueuse gastrique, la classification anatomo-clinique suivante peut être employée [57] :

- **Type I** : HMG asymptomatique ;
- **Type II** : symptomatologie digestive ou extra digestive de RGO ;
- **Type III** : signes endoscopiques : sténose, fistule, anneaux,... ;
- **Type IV** : dysplasie ;
- **Type V** : adénocarcinome.

Afin de savoir s'il existe un lien entre reflux gastro-œsophagien et hétérotopie de muqueuse gastrique du tiers supérieur de l'œsophage, nous avons conduit une étude cas-témoins dans le service d'hépatogastro-entérologie du CHU de Limoges pendant 4 mois.

II-ETUDE CAS-TEMOINS

A/ Buts :

1°) Objectif principal :

Notre objectif principal était de rechercher l'existence d'un **lien entre reflux gastro-œsophagien et hétérotopie de muqueuse gastrique du tiers supérieur de l'œsophage** par une étude de type cas-témoins appariés par l'âge et le sexe.

2°) Objectifs secondaires :

Nous avons également cherché à connaître la **prévalence** de l'HMG, les **signes cliniques et endoscopiques**, les **aspects microscopiques** et les différents **facteurs épidémiologiques associés** tels **surinfection à *Helicobacter pylori*** ou **troubles moteurs œsophagiens**.

B/ Matériels et méthodes :

Cette étude est basée sur une série **prospective** de **388 patients** consécutifs ayant bénéficiés d'une endoscopie digestive haute dans le service d'Hépatogastro-Entérologie du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, pendant quatre mois, de septembre à décembre 2005. Les examens, réalisés par huit opérateurs différents, étaient tous programmés. N'ont pu être inclus les patients mineurs, les examens urgents pour lesquels un interrogatoire préalable ne pouvait être réalisé, les patients ininterrogeables.

Le **recueil des données** était standardisé. Un accord verbal, après information du patient, était préalablement recueilli. Un questionnaire (cf. fiche de recueil de données – annexe n°3 page 74) était rempli pour chaque examen. Plus de trois quarts des FOGD ont été réalisés uniquement sous anesthésie locale.

Ce questionnaire de recueil de données a relevé : l'intoxication éthylique en gramme par jour et tabagique en paquets années (p-a), les antécédents d'ulcère gastro-duodéal, les principaux signes cliniques digestifs et extra-digestifs de RGO, ainsi qu'un syndrome dyspeptique ou des douleurs abdominales.

Les vidéo-endoscopes utilisés pour les examens sont les suivants :

- FUJINON EG-490ZW5 TM
- OLYMPUS GIF-H180 TM

Lors de la FOGD, une attention toute particulière était portée, au retrait de l'appareil, à l'examen du tiers supérieur de l'œsophage, afin de mettre en évidence des plages d'HMG. Outre l'hétérotopie, nous recherchions une hernie hiatale, un ulcère gastro-duodéal, un endobrachyœsophage ou une œsophagite classée selon Savary et Miller [58].

CLASSIFICATION DE SAVARY ET MILLER	
Stade I	Erosions superficielles, isolées, non confluentes
Stade II	Erosions confluentes, non circonférentielles
Stade III	Erosions ou ulcérations confluentes, circonférentielles, mais non sténosantes
Stade IV	Lésions chroniques : sténose, ulcère creusant, endobrachyœsophage

Une hernie hiatale était considérée comme présente si des plis gastriques étaient vus au moins deux centimètres au delà du hiatus diaphragmatique.

Lors de la mise en évidence d'un foyer d'HMG en endoscopie, la distance par rapport aux arcades dentaires était notée, ainsi que le nombre, la taille et le type des lésions (en îlot, bilatéral en miroir ou semi-circulaire). Enfin, sur le plan macroscopique, nous nous sommes intéressés à l'aspect endoscopique : surélevé, plan ou polypoïde.

Pour les **cas**, c'est-à-dire les *sujets porteurs de foyer(s) d'HMG* des biopsies per-endoscopiques ont été réalisées au niveau des îlot(s), ainsi qu'au niveau de l'antra – à la recherche d'une surinfection à *Hp* – et au niveau d'un éventuel endobrachyœsophage. Les cas ont bénéficié dans un deuxième temps d'une pH-métrie et d'une manométrie œsophagienne ; la pH-métrie des 24 heures étant considérée comme le *gold standard* dans le diagnostic du RGO, et la manométrie cherchait à savoir s'il existait des troubles moteurs œsophagiens.

Nous avons à notre disposition, pour les explorations fonctionnelles, les produits suivants :

- pH-mètre Digitrapper MK III TM (Synetics Medical) ;
- Sondes de pH-métrie à usage unique une voie Zinetics TM (Medtronic) ;
- Chaîne de manométrie UPS-2020 TM avec pompe de perfusion Arndorfer[®] ;
- Sondes de manométrie œsophagienne de cinq millimètres à usage unique quatre voies Marquat[®].

Sur les quatre mois de notre étude 388 patients ont été inclus, avec 25 cas. Ces 25 cas ont été interrogé sur leurs antécédents endoscopiques : avaient ils eu préalablement une FOGD ? Si oui, celle-ci avait-elle retrouvé une HMG ?

En fin d'étude, les patients ont été recontactés pour savoir si la symptomatologie initialement présente s'était améliorée sous inhibiteur de la pompe à protons (IPP), si cette thérapeutique n'était pas prise antérieurement.

Les **témoins**, non porteurs d'hétérotopie, sont issus des autres patients de la population de la série ; ils ont été choisis au hasard et *appariés au cas sur l'âge et le sexe*. Les 27 témoins ont également bénéficié d'une pH-métrie et d'une manométrie œsophagienne.

L'**analyse statistique** a été réalisée par l'Unité de Recherche Clinique du service d'Oncologie Médicale du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, à l'aide du logiciel *R version 2.1.1* TM.

Nous avons pratiqué une analyse descriptive des variables. Les descriptions des variables quantitatives ont été exprimées sous la forme de moyenne \pm écart-type et en pourcentage pour les variables qualitatives. Une analyse bivariée avec calcul de l'Odds ratio et de son intervalle de confiance à 95 % (IC_{95%}) a été réalisée ; puis s'il est mis en évidence une différence significative, une régression logistique multivariée. Le seuil de signification (*p*) était placé à 0,05.

C/ Résultats

1°) Analyse descriptive de l'échantillon :

a- Prévalence et caractéristiques générales :

Durant les quatre mois de notre étude, **388 patients**, âgés de 18 à 96 ans ont été inclus, nous permettant de mettre en évidence **25 CAS** présentant les caractéristiques endoscopiques d'HMG. Tous ont pu être biopsiés et bénéficié des explorations fonctionnelles, aucun n'a été perdu de vue. **La prévalence de l'HMG est donc de 6,44 %**. Le **tableau 2.1** résume l'âge et l'intoxication éthylo-tabagique de nos deux populations.

CAS (n=25)	Moyenne	Ecart-type	Médiane
Age (ans)	53.48	13.34	53.00
Alcool (g/jour)	25.00	47.04	0.00
Tabac (p-a)	14.20	19.29	5.00

TEMOINS (n=27)	Moyenne	Ecart-type	Médiane
Age (ans)	54.80	16.20	55.00
Alcool (g/jour)	17.80	30.40	0.00
Tabac (p-a)	15.40	18.60	10.00

Tableau 2.1 : *épidémiologie descriptive quantitative (âge et intoxication éthylo-tabagique) des cas, porteurs d'HMG et des témoins.*

Le **tableau 2.2** décrit les variables sur le plan qualitatif.

	CAS (n=25)	TEMOINS (n=27)
SEXE (n %)		
Homme	20 (80%)	21 (78%)
Femme	5 (20%)	6 (22%)
ALCOOL (n % en g/jour)		
≤ 40 g/j	20 (80%)	23 (85%)
Entre 40 et 80 g/j	3 (12%)	2 (7,5%)
> 80 g/j	2 (8%)	2 (7,5%)
TABAC (n % en p-a)		
0 p-a	12 (48%)	13 (48%)
1 à 15 p-a	3 (12%)	3 (11%)
> 15 p-a	10 (40%)	11 (41%)

Tableau 2.2 : épidémiologie descriptive quantitative.

Aucune différence de prévalence de l'HMG n'a été mise en évidence en fonction du sexe et de l'âge.

b- Signes cliniques :

Sur les 25 cas, 12 décrivaient une symptomatologie de RGO et près de 20% présentaient des signes ORL. Dans notre population de témoins, seul un tiers des malades se plaignent de pyrosis ou de régurgitations acides. Le **tableau 2.3** résume les principaux signes cliniques de nos deux populations.

Tableau 2.3 : symptomatologie clinique des cas et des témoins.

	CAS (n=25)	TEMOINS (n=27)
ATCD ULCERE (n %)	2 (8%)	1 (4%)
PYROSIS (n %)	12 (48%)	8 (30%)
REGURGITATIONS ACIDES (n %)	12 (48%)	7 (26%)
DYSPHAGIE (n %)	7 (28%)	8 (30%)
ODYNOPHAGIE (n %)	4 (16%)	2 (7%)
TOUX (n %)	4 (16%)	7 (26%)
LARYNGITE (n %)	4 (16%)	4 (15%)
HYPERSIALORRHEE (n %)	7 (28%)	8 (30%)
DOULEURS ABDOMINALES	8 (32%)	12 (44%)
DYSPEPSIE	5 (20%)	5 (19%)

Sur le plan des antécédents, 56 % des cas contre 33 % des témoins étaient sous IPP au moment de l'inclusion. Dans les deux groupes environ 20 % des sujets avaient, au préalable, bénéficié d'une gastroscopie. En fin d'étude 38 % des cas et 26 % des témoins étaient améliorés sur le plan symptomatique par des IPP.

c- Aspects endoscopiques :

La mise en évidence de l'HMG pendant l'examen endoscopique a nécessité une attention particulière lors de l'exploration du tiers supérieur de l'œsophage.

Aucun de nos cas n'a présenté, au moment du diagnostic, de complications à type d'anneaux, sténose, fistule, hémorragie ou dégénérescence adénocarcinomateuse. Le **tableau 2.4** note les diagnostics endoscopiques.

	CAS (n=25)	TEMOINS (n=27)
HERNIE HIATALE (n %)	16 (64%)	12 (44%)
OESOPHAGITE (n %)	6 (24%) dont 66% de stade I	10 (37%) dont 70% de stade I
ULCERE (n %)	1 (4%)	3 (11%)
ENDOBRYCHYAESOPHAGE (n %)	7 (28%)	3 (11%)

Tableau 2.4 : constatations endoscopiques.

En ce qui concerne les cas, près de 20 % avaient déjà eu une FOGD, mais chez seulement 24 % d'entre eux le diagnostic d'HMG avait été porté lors du premier examen !

Les **foyers d'hétérotopie** étaient situés en moyenne à 20,16 cm des arcades dentaires et mesuraient en moyenne 1,76 cm. Dans 64% des cas le foyer d'HMG était unique ; un patient en présentait cinq. Le **tableau 2.5** résume l'aspect endoscopique des cas.

NOMBRE DE LOCALISATIONS	1,6 en
(n %) :	moyenne
1	16 (64%)
2	6 (24%)
3 et plus	3 (12%)
ILOT (n %)	15 (60%)
BILATERAL (n %)	5 (20%)
SEMICIRCULAIRE (n %)	5 (20%)
SURELEVE (n %)	8 (32%)
PLAN (n %)	15 (60%)
POLYPOIDE (n %)	2 (8%)

Tableau 2.5 : aspects endoscopiques des foyers d'hétérotopie de muqueuse gastrique.

d- Anatomie pathologique :

L'intégralité des prélèvements (foyers d'HMG, antre, EBO) a été analysée dans le service d'Anatomie Pathologique du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges.

Sur les 25 cas suspectés en endoscopie, 22 ont été confirmés par l'histologie. Le **tableau 2.6** résume, sur le plan histologique, le type de lésion ectopique, à savoir le type de glandes gastriques ; elles sont le plus souvent fundiques.

GLANDES FUNDIQUES	15 (60%)
GLANDES ANTRALES	6 (24%)
GLANDES CARDIALES	2 (8%)
METAPLASIE INTESTINALE	1 (4%)
BIOPSIES NORMALES	2 (8%)

Tableau 2.6 : types histologiques des foyers d'hétérotopie.

A la lecture de ce tableau deux constatations s'imposent : le total est supérieur à 100 % car un patient présentait sur l'histologie des glandes à la fois fundiques et antrales. Pour un patient, l'anatomopathologie a mis en évidence une métaplasie intestinale, ce qui correspond à un endobrachyœsophage et non à une hétérotopie de muqueuse gastrique. Il s'agit donc d'un îlot cervical d'EBO.

Pour 12 patients, soit 48 % des cas, les biopsies antrales retrouvaient une surinfection à *Hp*. Pour la moitié de ces patients, la colonisation à *Hp* était également retrouvée au niveau de l'HMG. Par contre, il n'a jamais été mis en évidence d'infection isolée de l'hétérotopie sans atteinte antrale.

e- Explorations fonctionnelles :

Les explorations fonctionnelles ont toutes été réalisées par le même opérateur. La pH-métrie recherchait un RGO et la manométrie des troubles moteurs œsophagiens. Le **tableau 2.7** montre les résultats de ces examens dans nos deux échantillons. L'utilisation d'une sonde de pH-métrie à une voie ne nous permet pas de préciser la hauteur du reflux. La moitié des patients cas (mais aucun témoin) présente, en pH-métrie, un reflux nocturne comme critère de gravité.

	CAS (n=25)	TEMOINS (n=27)
PH-METRIE		
PATHOLOGIQUE (n %)	13 (52%)	7 (26%)
MANOMETRIE		
PATHOLOGIQUE (n %)	3 (12%)	5 (19%)

Tableau 2.7 : explorations fonctionnelles.

Les cas semblent donc présenter deux fois plus de RGO que les témoins.

2°) Analyse statistique (bivariée) de l'échantillon :

Le **tableau 2.8** résume la symptomatologie des cas et leur intoxication éthylo-tabagique selon qu'il ait été mis en évidence ou non un RGO. L'analyse bivariée a été réalisée à partir de ces variables et est présentée dans le **tableau 2.9**.

Tableau 2.8 : intoxication éthylo-tabagique et symptômes cliniques des cas avec ou sans reflux.

VARIABLE	CAS SANS	CAS AVEC	P
	RGO	RGO	
	n=12 n (%)	n=13 n (%)	
Alcool (> 40 g/j)	2 (17%)	8 (62%)	0,041
Tabac (> 15 p-a)	5 (42%)	8 (62%)	NS
EBO	5 (42%)	2 (15%)	NS
Ulcère gastro-duodéal	1 (8%)	0 (0%)	NS
Œsophagite	1 (8%)	5 (39%)	NS
Hernie hiatale	8 (67%)	8 (62%)	NS
Odynophagie	2 (17%)	2 (15%)	NS
Dysphagie	3 (25%)	4 (31%)	NS
Pyrosis	4 (33%)	8 (62%)	NS
Régurgitations acides	4 (33%)	8 (62%)	NS
Hypotonie SIO	1 (8%)	2 (15%)	NS

Il n'y a donc pas de différence significative de symptomatologie dans notre groupe cas en fonction de la présence ou non d'un RGO. La seule variable significative est l'intoxication éthylique, qui augmente la fréquence du RGO.

Tableau 2.9 : résultats de l'analyse bivariée.

VARIABLE	CAS n=25 n (%)	TEMOINS n=27 n (%)	ODDS RATIO	IC _{95%}	P
Reflux gastro- œsophagien	13 (52%)	7 (26%)	3,1	0,10 – 1,03	0,053
EBO	7 (28%)	3 (11%)	3,1	0,07 – 1,41	NS
Ulcère gastro- duodéal	1 (4%)	3 (11%)	3	0,29 – 30,92	NS
Œsophagite	6 (24%)	10 (37%)	0,53	0,56 – 6,22	NS
Hernie hiatale	16 (64%)	12 (44%)	0,45	0,15 – 1,37	NS
Régurgitations acides	12 (48%)	7 (26%)	2,28	0,12 – 1,21	NS
Odynophagie	4 (16%)	2 (7%)	2,38	0,07 – 2,53	NS
Dysphagie	7 (28%)	8 (30%)	0,92	0,33 – 3,60	NS
Pyrosis	12 (48%)	8 (30%)	2,19	0,15 – 1,43	NS
Tabac (> 15 p-a)	13 (52%)	14 (52%)	0,99	0,33 – 2,95	NS
Alcool (> 40 g/j)	10 (40%)	10 (37%)	0,88	0,29 – 2,70	NS
Hypotonie SIO	3 (12%)	5 (19%)	0,6	0,21 – 2,51	NS

L'ensemble de ces résultats est donc non significatif et donne lieu à discussion.

III-DISCUSSION

Les résultats de notre étude ne sont à interpréter qu'en regard du faible effectif de notre échantillon, qui s'explique par la faible prévalence de l'hétérotopie. Celle-ci est, en effet, estimée selon les séries entre 0,1 % et 10 % des endoscopies œsophagiennes pratiquées [3], [14], [25]. La prévalence dans notre étude (6,44%) se situe donc dans la fourchette haute des données de la littérature. L'exploration endoscopique de la bouche œsophagienne est difficile, avec un caractère « endoscopiste dépendant » [26] et un examen non minutieux ne permettra pas de visualiser une HMG. Dans notre étude, les trois quarts des patients inclus ont été dépistés par seulement trois endoscopistes sur les huit opérateurs qui ont participé. Il s'agit là d'un **biais de mesure (ou d'information)**. Notre série comporte également un **biais de sélection dit biais de diagnostic**, puisqu'il est plus souvent pratiqué une endoscopie haute aux patients présentant une symptomatologie de RGO, avec le risque de dépister plus d'HMG. Dans une étude cas-témoins, un biais de diagnostic survient lorsque l'exposition au facteur étudié (ici le RGO) augmente la probabilité de détection –et pas nécessairement de survenue– de la maladie (ici l'hétérotopie).

En ce qui concerne notre objectif principal, il nous est impossible de conclure à la présence ou l'absence de lien statistique entre reflux gastro-œsophagien et hétérotopie de muqueuse gastrique du tiers supérieur de l'œsophage en raison d'une trop faible puissance statistique. Il nous aurait, en effet, fallu, pour mettre en évidence une différence significative avec un odds-ratio de 2 et un degré de signification p de 5 %, **165 cas et 165 témoins** ; ceci a été calculé par le logiciel EPI INFO 6.04d™. Notre étude doit donc être poursuivie dans le temps ou élargie à d'autres centres.

La lecture du tableau 2.9, donnant les résultats de l'analyse statistique bivariée, montre pour la variable « RGO » un degré p de signification de **0,053**. Ceci est à limite de la significativité et s'explique par le manque de cas. Pourtant, dans ce tableau, les cas présentent deux fois plus de RGO en pH-métrie que les témoins, nous faisant malgré tout suspecter une association entre HMG et RGO. De plus la moitié des patients cas (mais aucun témoin) présente, en pH-métrie, un reflux nocturne comme critère de gravité.

Quant à nos objectifs secondaires, les signes cliniques et l'anatomopathologie de nos cas sont similaires aux données de la littérature [4], [27] – [31], [40] et [43].

Près de la moitié de nos cas présentent des symptômes typiques de RGO (pyrosis et régurgitations acides) ; ceci est la symptomatologie prédominante dans ce groupe. Dans l'étude de Macha [30], les sujets porteurs de foyers d'HMG étaient plus souvent symptomatiques sur le plan ORL ou respiratoire ; pour Akbayir [59], la moitié des patients avec HMG présentaient des signes ORL de RGO.

Sur le plan endoscopique, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre HMG, hernie hiatale, oesophagite, ulcère gastro-duodéal ou EBO. A l'inverse, les travaux d'Avidan [4] retrouvaient un lien entre HMG et EBO. Dans cette étude cas-témoins, les cas présentaient également plus de symptômes de RGO, de hernie hiatale ou d'ulcère gastrique. Pour les auteurs ceci pourrait suggérer une origine embryonnaire commune. Pour Jacobs [25], les patients porteurs d'HMG présenterait plus d'oesophagite. Tang [14] retrouve des résultats similaires à Avidan et Jacobs.

Le nombre et la taille des foyers d'ectopie ne sont pas corrélés à la symptomatologie.

En anatomopathologie, conformément aux données de la littérature, près des deux tiers de nos biopsies d'hétérotopie objectivent des glandes fundiques.

La prévalence du RGO dans notre échantillon témoin est conforme aux données de la littérature, à savoir environ 25%.

Les manométries pathologiques ont mis en évidence une hypotonie du SIO, avec une fréquence identique dans les deux groupes mais sans lien clinique.

Dans notre série les cas présentaient donc plus de symptomatologie de RGO, mais sans corrélation statistique avec un RGO prouvé par pH-métrie. N'omettons pas de nous rappeler que l'épithélium gastrique de l'hétérotopie sécrète, tout comme celui de l'estomac, de l'acide chlorhydrique. En effet, en dépit de leur situation extra-gastrique [3] et [46], les cellules ectopiques maintiennent leurs rôles physiologiques du fait de leur origine. Les symptômes de RGO de nos patients peuvent donc être uniquement dus à cette irritation acide. Pour faire la part des choses entre une manifestation de RGO ou une synthèse ectopique d'HCl, nous aurions pu réaliser, si ce matériel avait été à notre disposition, une pH-métrie des 24 heures avec des sondes permettant des enregistrements à niveaux étagés (minimum deux) ; la sonde proximale étant située à proximité de la bouche œsophagienne [60]. Une telle distinction n'aurait, cependant, sur le plan clinique, qu'un intérêt limité puisque dans les deux cas un traitement par IPP pourrait améliorer la symptomatologie. En effet, les IPP agissent spécifiquement sur la pompe H^+/K^+ ATPase de la cellule pariétale gastrique, au niveau de la phase terminale de sécrétion. Par ce mécanisme, ils diminuent la production d'acide, quelle que soit la nature de la stimulation. Dans notre étude, la moitié des cas nous signale une amélioration de leurs symptômes sous IPP, en concordance avec les données de la littérature [61].

Technique nouvelle de développement récent, l'impédancemétrie œsophagienne [62], combinée à la pH-métrie des 24 heures, permet une meilleure exploration des reflux quels qu'ils soient : gazeux ou liquidiens, acides ou basiques.

Ce procédé qui se base sur la mesure de l'impédance électrique endoluminale au moyen d'une sonde œsophagienne, nous aurait permis de mieux évaluer le reflux, notamment pour nos patients non améliorés par les IPP. Ceci ne rentrait cependant pas dans le cadre de notre étude et ce matériel n'était pas non plus à notre disposition.

Outre une sécrétion d'HCl, l'HMG est, de surcroît, un site potentiel d'infection à *Helicobacter pylori* [47], [48] ; ceci pourrait également avoir un impact clinique. Dans l'étude d'Akbayir [59], 25 % des foyers d'HMG étaient colonisés par *Hp*. Dans celle de Gutierrez [48], 73 % des patients porteurs d'*Hp* au niveau gastrique en présentaient également dans l'HMG.

Hp est présent à la surface de la muqueuse gastrique et est capable d'y survivre et d'y persister en dépit de l'acidité gastrique et d'une réponse immunitaire importante. Si sa responsabilité dans des pathologies gastro-duodénales type gastrite chronique, ulcère gastro-duodéal et son implication dans la genèse de néoplasie gastrique (adénocarcinome et lymphome) est clairement établie dans la littérature, un lien avec une symptomatologie de RGO n'est pas reconnu. La recherche d'une surinfection à *Hp* en cas de découverte d'une hétérotopie n'a donc pas d'intérêt clinique direct.

Enfin, sur le plan histologique, nous n'avons mis en évidence aucune lésion dysplasique ; cette lésion précancéreuse et la dégénérescence adénocarcinomateuse qu'elle peut provoquer étant de fréquence faible. Malgré tout, il ne faut pas méconnaître un tel risque et toute dysplasie de haut grade est à surveiller [4] et [25].

Les facteurs qui conduisent à la dégénérescence de ces îlots sont inconnus tout comme les modalités de la surveillance. Cependant, l'adénocarcinome primitif de l'œsophage cervical développé sur une HMG est rare puisque la plupart des néoplasies œsophagiennes sont soit des carcinomes épidermoïdes, soit des adénocarcinomes survenant sur œsophage de Barrett [43]. Par voie de conséquence, nous proposons, pour les patients connus comme étant porteurs d'HMG chez qui la symptomatologie clinique se modifie, de réaliser une nouvelle endoscopie. La mise en évidence de zones dysplasiques nécessite une surveillance accrue, éventuellement par chromo-endoscopie ; la dysplasie de haut grade pourra être détruite par coagulation au plasma argon ou mucoséctomie endoscopique

CONCLUSION

L'hétérotopie de muqueuse gastrique qui correspond à un ou plusieurs îlots de muqueuse gastrique, essentiellement des glandes fundiques, au sein de la muqueuse œsophagienne, est une anomalie bénigne, découverte le plus souvent de façon fortuite en endoscopie. Dans l'étude cas-témoins que nous avons conduite, sa prévalence est de 6,44 %.

Les patients porteurs de cette anomalie présentent une symptomatologie similaire à celle du reflux gastro-œsophagien mais sans lien statistique, dans notre étude, avec un RGO prouvé par pH-métrie. Ces symptômes peuvent alors s'expliquer par une sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules ectopiques situées à proximité de la bouche de Killian et un traitement par inhibiteur de la pompe à protons pourra en supprimer les manifestations.

Lors d'une endoscopie œsogastroduodénale une bonne exploration du tiers supérieur de l'œsophage est nécessaire afin de dépister d'éventuels foyers d'hétérotopie gastrique, qui seront biopsiés pour ne pas méconnaître une dysplasie. Cette dernière étant, en effet, à risque de transformation maligne en adénocarcinome, une surveillance endoscopique ou mieux une destruction par coagulation au plasma argon ou mucosectomie endoscopique devra être proposée.

ABREVIATIONS :

HMG : hétérotopie de muqueuse gastrique

RGO : reflux gastro-œsophagien

STO : septum trachéo-œsophagien

EBO : endobrachyœsophage

SIO : sphincter inférieur de l'œsophage

RTSIO : relaxation transitoire du SIO

mmHg : millimètre de mercure

HCl : acide chlorhydrique

Hp : *Helicobacter pylori*

FOGD : fibroscopie œso-gastro-duodénale

ORL : oto-rhino-laryngologie

ATCD : antécédents

IPP : inhibiteur de la pompe à protons

HES : hématoxyline éosine safran

IC_{95%} : intervalle de confiance à 95 %

p : degré de signification

p-a : tabagisme mesuré en paquets années

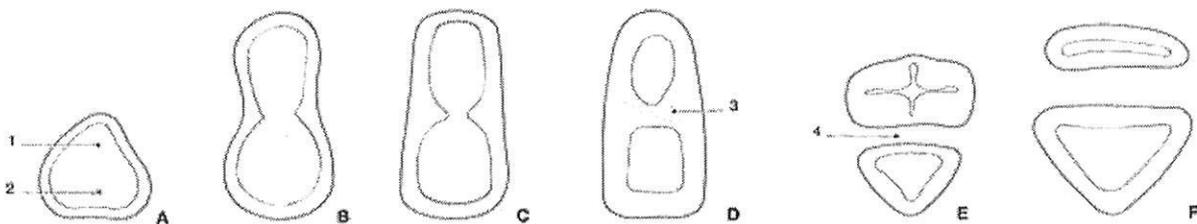
cm : centimètre

NS : non significatif

ANNEXES :

ANNEXE 1 : embryologie œsophagienne, d'après la théorie d'embryologie classique de Gray et Skandalakis [6].

Figure 1 : séparation œsotrachéale.



A : Intestin primitif antérieur

- 1- Œsophage
- 2- Trachée

B, C, D ; Formation du septum trachéo-œsophagien et vacuolisation de celui-ci

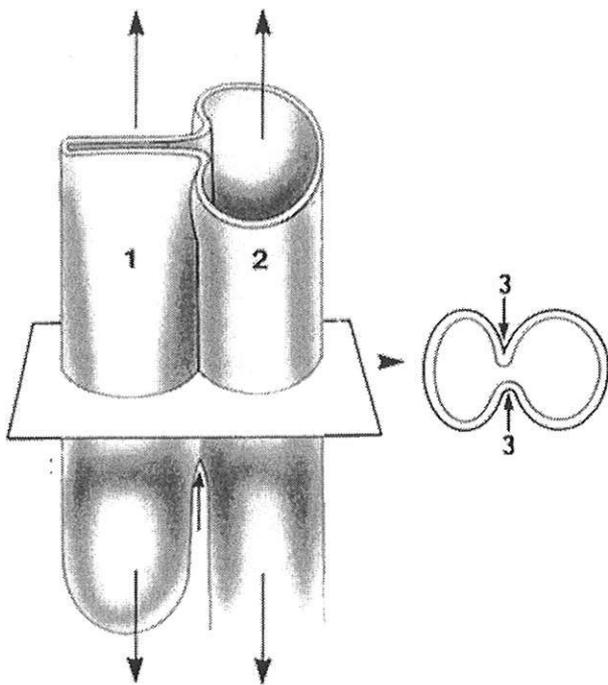
- 3- Septum

E : Migration du mésenchyme

- 4- Mésenchyme

F : Aspect définitif

**Figure 2 : progression du septum trachéo-œsophagien
par élongations trachéale et œsophagienne.**



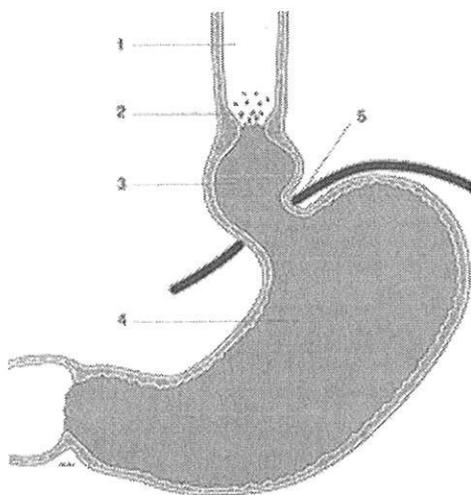
1- Trachée

2- Œsophage

3- Progression des sillons latéraux

ANNEXE 2 : physiopathologie du RGO [15].

Figure 3 : résumé des différents facteurs impliqués dans la survenue d'un reflux gastro-œsophagien.



- 1- Anomalies de la motricité œsophagienne
- 2- Faiblesse de la résistance muqueuse
- 3- Hernie hiatale
- 4- Vidange gastrique ralentie
- 5- Défaillance du système antireflux

Etiquette malade

ou

NOM
Prénom
Date de naissance
Sexe

ANNEXE 3 : fiche de recueil de données.
**MUQUEUSE GASTRIQUE HETEROTOPIQUE
DU TIERS SUPERIEUR DE L'ŒSOPHAGE**

<i>Habitudes</i>			
Consommation d'alcool		g/jour	
Tabac		Paquets/années	
<i>Signes cliniques</i>		<i>OUI</i>	<i>NON</i>
ATCD d'ulcère gastrique ou duodéal			
RGO	pyrosis		
	régurgitation acide		
Dysphagie			
Odynophagie			
Signes ORL	toux ou enrouement chronique		
	laryngite ou pharyngite chronique		
	hypersialorrhée		
Douleur abdominale			
Dyspepsie			
Perte de poids			
<i>Endoscopie</i>			
Hernie hiatale		OUI	NON
Œsophagite (et stade)		I	II III IV
Ulcère		Gastrique	Duodéal
Association à un EBO (BIOPSIES)		OUI	NON
Situation de l'hétérotopie ¹ PRENDRE PHOTOS		cm des arcades dentaires	
Lésion unique ou multiple		Unique	Multiple ²
Taille de l'hétérotopie		cm	
Type de lésion		Ilot	Bilatéral en miroir Semicirculaire
Aspect de la lésion (BIOPSIES)	surélévation		
	plane		
	polypoïde		

1 : BIOPSIES : hétérotopie / antre / EBO**2 : si multiple indiquer le nombre, le type, la situation et la taille de chaque foyer :**

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- [1] Schmidt FA. De mammalium œsophage atque ventriculo, Inaug Dissert, Halle, in off. *Bäthenea*, 1805.
- [2] Shaffer J. Epithel und Drüsen der Speiseröhre. *Wien Klin Wschr* 1898 ; 11 : 533-537.
- [3] Borhan-Manesh F, Farmun JB. Incidence of heterotopic gastric mucosa in the upper oesophagus. *Gut* 1991 ; 32 : 968-972.
- [4] Avidan B, Sonnenberg A, Chejfec G, Schnell TG, Sontag SJ. Is there a link between cervical inlet patch and Barrett's esophagus ? *Gastrointestinal Endoscopy* 2001 ; 53 : 717-721.
- [5] Jabbari M, Goresky CA, Lough J, Yaffe C, Daly D, Cote C. The inlet patch : heterotopic gastric mucosa of the upper esophagus. *Gastroenterology* 1985 ; 89 : 352-356.
- [6] Desnos J, Dubin J, Couprie L. Malformations congénitales de l'œsophage. *Encyclopédie Médicale et Chirurgicale, Traité de Gastro-entérologie* 1994 ; 9-015-A-05.
- [7] Gray SW, Skandalakis JE. The esophagus. In : Embryology for surgeons. *WB Saunders Company. Philadelphia*. 1972 : 63-100.
- [8] Feurle GE, Helmstaedter V, Bettendorf U, Eckardt VF. Distinct immunohistochemical findings in columnar epithelium of esophageal inlet patch and of Barrett's esophagus. *Digestive Diseases and Sciences* 1990 ; 35 : 86-92.
- [9] Zerbib F, Galmiche JP. Traitement du reflux gastro-œsophagien de l'adulte. *Encyclopédie Médicale et Chirurgicale, Traité de Gastro-entérologie* 2002 ; 9-202-C-10.
- [10] Farret O, Thiolet C, Menecier D, Nizou C. Explorations fonctionnelles dans le reflux gastro-œsophagien. *Encyclopédie Médicale et Chirurgicale, Traité de Gastro-entérologie* 2004 ; 9-202-D-10.

- [11] Locke GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux : a population-based study in Olmsted Country, Minnesota. *Gastroenterology* 1997 ; 112 : 1448-1456.
- [12] Pace F, Santalucia F, Bianchi Porro G. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis. *Gut* 1991 ; 32 : 845-848.
- [13] Schindlbeck NE, Klauser AG, Berghammer G, Londong W, Müller-Lissner SA. Three year follow-up of patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1992 ; 33 : 1016-1019.
- [14] Tang P, McKinley MJ, Sporrer M, Kahn E. Inlet patch : prevalence, histologic type, and association with esophagitis, Barrett esophagus, and antritis. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2004 ; 128 : 444-447.
- [15] Ducrotté P, Chaput U. Physiopathologie du reflux gastro-œsophagien. *Encyclopédie Médicale et Chirurgicale, Traité de Gastro-entérologie* 2005 ; 9-000-A-16.
- [16] Mittal RK, Baladan DH. The esophagogastric junction. *The New England Journal of Medicine* 1997 ; 336 : 924-932.
- [17] Kahrilas PJ, Shi G, Manka M, Joehl RJ. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distension in reflux patients with hiatal hernia. *Gastroenterology* 2000 ; 118 : 688-695.
- [18] Penagini R, Hebbart G, Horowitz M, Dent J, Bermingham H, Jones K, Holloway RH. Motor function of the proximal stomach and visceral perception in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1998 ; 42 : 251-257.
- [19] Salducci J, Audibert P, Peyrot J, Grimaud JC. Formes cliniques du reflux gastro-œsophagien. *Encyclopédie Médicale et Chirurgicale, Traité de Gastro-entérologie* 1995 ; 9-202-F-10.

- [20] Reflux gastro-œsophagien de l'adulte : diagnostic et traitement. Conférence de consensus. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 1999 ; 23 : supplément 1. Disponible sur www.anaes.fr
- [21] Picon L, Bruley Des Varennes S. Recommandations pour la pratique de la pH-métrie œsophagienne chez l'adulte. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2000 ; 24 : 931-943. Disponible sur www.snfge.asso.fr
- [22] Boulant J, Jian R. Recommandations pour la pratique de la manométrie œsophagienne chez l'adulte. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 1998 ; 22 : 1081-1094. Disponible sur www.snfge.asso.fr
- [23] Singh P, Adamopoulos A, Taylor RH, Colin-Jones DG. Oesophageal motor function before and after healing of oesophagitis. *Gut* 1992 ; 33 : 1950-1956.
- [24] Wolff M. Heterotopic gastric epithelium in the rectum : a report of three cases with a review of 87 cases of gastric heterotopia in the alimentary canal. *American Journal of Clinical Pathology* 1971 ; 55 : 604-616.
- [25] Jacobs E, Dehou MF. Heterotopic gastric mucosa of the upper esophagus : a prospective study of 33 cases and review of literature. *Endoscopy* 1997 ; 29 : 710-715.
- [26] Soweid AM, Tamim H, El-Tarchichi MA, Adorian CS, Nasreddine WA. Endoscopically identified prevalence of heterotopic gastric mucosa in the proximal esophagus : endoscopist dependent ? *The American Journal of Gastroenterology* 2003 ; 98 : 279.
- [27] Foxen EHM. Ectopic gastric mucosa in the upper esophagus as a cause of dysphagia. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology* 1983 ; 92 : 65-66.
- [28] Ishoo E, Busaba NY. Ectopic gastric mucosa in the cervical esophagus. *American Journal of Otolaryngology* 2002 ; 23 : 181-184.

- [29] Maconi G, Pace F, Vago L, Carsana L, Bargiggia S, Porro GB. Prevalence and clinical features of heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus (inlet patch). *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2000 ; 12 : 745-749.
- [30] Macha S, Reddy S, Rabah R, Thomas R, Tolia V. Inlet patch : heterotopic gastric mucosa. Another contributor to supraesophageal symptoms ? *The Journal of Pediatrics* 2005 ; 147 : 379-382.
- [31] Silvers WS, Levine JS, Poole JA, Naar E, Weber RW. Inlet patch of gastric mucosa in upper esophagus causing chronic cough and vocal cord dysfunction. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2006 ; 96 : 112-115.
- [32] Williams SM, May C, Krause DW, Harned RK. Symptomatic congenital ectopic gastric mucosa in the upper esophagus. *American Journal of Radiology* 1987 ; 148 : 147-148.
- [33] Lee J, Levine MS, Shultz CF. Ectopic gastric mucosa in the oesophagus mimicking ulceration. *European journal of radiology* 1997 ; 31 : 197-200.
- [34] Ueno J, Davis SW, Tanakami A, Seo K, Yoshida S, Nishitani H, Irie H, Lu CC. Ectopic gastric mucosa in the upper esophagus : detection and radiographic findings. *Radiology* 1994 ; 191 : 751-753.
- [35] Wetmore RF, Bartlett SP, Papsin B, Todd NW. Heterotopic gastric mucosa of oral cavity : a rare entity. *International Journal of Pediatric Oto Rhino Laryngology* 2002 ; 66 : 139-142.
- [36] Picard EJ, Picard JJ, Jorissen J, Jardon M. Heterotopic gastric mucosa in the epiglottis and rectum. *Digestive Diseases and Sciences* 1978 ; 23 : 217-221.
- [37] Ergün O, Celik A, Akarca US, Sen T, Alkanat M, Erdener A. Does colonization of *Helicobacter pylori* in the heterotopic gastric mucosa play a role in bleeding of Meckel's diverticulum ? *Journal of Pediatric Surgery* 2002 ; 37 : 1540-1542.

- [38] Lombay B, Kiss A, Szabo L. Heterotopic gastric mucosa in the gallbladder. *Pediatric Radiology* 2003 ; 33 : 587.
- [39] Oguma J, Ozawa S, Omori T, Kitagawa Y, Saikawa Y, Mikami S, Kitajima M. EMR of a hyperplastic polyp arising in ectopic gastric mucosa in the cervical esophagus : case report. *Gastrointestinal Endoscopy* 2005 ; 61 : 335-338.
- [40] Lascar G, Houissa-Vuong S, Martin B, Vuong PN. Hétérotopie gastrique dans le rectum : un nouveau cas. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2000 ; 24 : 849.
- [41] Kestemberg A, Marino G, de Lima E, Garcia FT, Carrascal E, Arredondo JL. Gastric heterotopic mucosa in the rectum with *Helicobacter pylori*-like organisms : a rare cause of rectal bleeding. *International Journal of Colorectal Disease* 1993 ; 8 : 9-12.
- [42] Shim YT, Kim SY. Heterotopic gastric mucosa and pancreatic tissue in the skin of abdominal wall. *Journal of Pediatric Surgery* 1992 ; 27 : 1539-1540.
- [43] Balon JM, Mariette C, Fabre S, Tiret E, Triboulet JP. Adénocarcinome primitif de l'œsophage cervical développé sur muqueuse gastrique hétérotopique. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2003 ; 27 : 836-838.
- [44] Johns BA. Developmental changes in the esophageal epithelium in man. *Journal of Anatomy* 1953 ; 86 : 431-442.
- [45] Lauwers G, Mino M, Ban S, Forcione D, Eatherton DE, Shimizu M, Sevestre H. Cytokeratins 7 and 20 and mucine core protein expression in esophageal cervical inlet patch. *The American Journal of Surgical Pathology* 2005 ; 29 : 437-442.
- [46] Hamilton JW, Thune RG, Morrissey JF. Symptomatic ectopic gastric epithelium of the cervical esophagus : demonstration of acid production with Congo red. *Digestive Diseases and Sciences* 1986 ; 31 : 337-342.
- [47] Byrne M, Sheehan K, Kay E, Patchett S. Symptomatic ulceration of an acid-producing oesophageal inlet patch colonized by *Helicobacter pylori*. *Endoscopy* 2002 ; 34 : 514.

- [48] Gutierrez O, Akamatsu T, Cardona H, Graham DY, El-Zimaity MTE. *Helicobacter pylori* and heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus (the inlet patch). *The American Journal of Gastroenterology* 2003 ; 98 : 1266-1270.
- [49] Waring JP, Wo JM. Cervical esophageal web caused by an inlet patch of gastric mucosa. *The Southern Medical Journal* 1997 ; 90 : 554-555.
- [50] Sanchez-Pernaute A, Hernando F, Diez-Valladares L, Gonzales O, Aguirre EP, Furio V, Remezal M, Torres A, Balibrea JL. Heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus : a rare cause of esophageal perforation. *The American Journal of Gastroenterology* 1999 ; 94 : 3047-3050.
- [51] Srikureja W, Condon D. Acute food impaction : a rare presentation and complication of heterotopic gastric mucosa in the proximal esophagus. *The American Journal of Gastroenterology* 2003 ; 98 : S207-S208.
- [52] Bataller R, Bordas JM, Ordi J, Llach J, Elizade JI, Mondelo F. Upper gastrointestinal bleeding : a complication of « inlet patch mucosa » in the upper esophagus. *Endoscopy* 1995 ; 27 : 282.
- [53] Sauvé G, Croué A, Denez B, Boyer J. High-grade dysplasia in heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus after radiotherapy : successful eradication 2 years after endoscopic treatment by Argon-Plasma-Coagulation. *Endoscopy* 2001 ; 33 : 732.
- [54] Meining A, Bajbouj M, Preeg M, Huber W, Hoefler H, Prinz C, Schmid R. Successful treatment of globus sensation by Argon-Plasma-Coagulation of gastric inlet patches in the cervical esophagus : a pilot trial. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006 ; 63 : AB80.
- [55] Abe T, Hosokawa M, Kusumi T, Kusamo M, Hokari K, Kagaya H, Watanabe A, Fujita M, Sasaki S. Adenocarcinoma arising from ectopic gastric mucosa in the cervical esophagus. *American Journal of Clinical Oncology* 2004 ; 27 : 644-645.

- [56] Pech O, May A, Gossner L, Vieth M, Trump F, Stolte M, Ell C. Early stage adenocarcinoma of the esophagus arising in circular heterotopic gastric mucosa treated by endoscopic mucosal resection. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001 ; 54 : 656-658.
- [57] Von Rahden BHA, Stein HJ, Becker K, Liebermann-Meffert D, Rüdiger-Siewert J. Heterotopic gastric mucosa of the esophagus : literature-review and proposal of a clinicopathologic classification. *The American Journal of Gastroenterology* 2004 ; 99 : 543.
- [58] Savary M, Miller G. *The esophagus textbook and endoscopy atlas* [en Allemand]. Solothurn, Switzerland : Gassmann ; 1977.
- [59] Akbayir N, Alkim C, Erden L, Sökmen HM, Sungun A, Basak T, Mungan Z. Heterotopic gastric mucosa in the cervical esophagus (inlet patch) : endoscopic prevalence, histological and clinical characteristics. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2003 ; 20 : 27-47.
- [60] Mainguet P. Manifestations supraglottiques du reflux gastro-œsophagien. *Encyclopédie Médicale et Chirurgicale, Traité de Gastro-entérologie* 2006 ; 9-202-F-12.
- [61] De La Hunt MN, Jackson CR, Wright C. Heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus after repair of atresia. *Journal of pediatric surgery* 2002 ; 37 : 14-15.
- [62] Sifrim D. Mesure de l'impédance œsophagienne dans le reflux gastro-œsophagien. *Hépto-Gastro* 2003 ; 10 : 23-29.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 143

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

L'hétérotopie de muqueuse gastrique (HMG) correspond à un ou plusieurs îlots de muqueuse gastrique, essentiellement des glandes fundiques, situé au sein de la muqueuse œsophagienne. L'objectif de notre travail a été de rechercher un lien entre reflux gastro-œsophagien (RGO) et HGM du tiers supérieur de l'œsophage par une étude de type cas-témoins. 25 cas ont été diagnostiqués en 4 mois, soit une prévalence de 6,44 %.

Les patients porteurs de cette anomalie présentent une symptomatologie similaire à celle du reflux gastro-œsophagien mais sans lien statistique, dans notre étude, avec un RGO prouvé par pH-métrie. Ces symptômes peuvent alors s'expliquer par une sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules ectopiques.

Relationship between heterotopic gastric mucosa (« inlet patch ») in the cervical esophagus and gastroesophageal reflux disease : case-control study involving 25 cases.

Heterotopic gastric mucosa (HGM) is defined as one or several islands of gastric mucosa, mostly fundic glands, located within the œsophageal mucosa. The aim of our study was to search for a relationship between gastroesophageal reflux disease (GERD) and HGM in the cervical œsophagus in a case-control study. 25 cases were diagnosed in 4 months, which amounts to a prevalence of 6,44%.

Patients carrying this abnormality have a symptomatology similar to the GERD's one but without any statistical relationship found, in our study, with GERD that was evidenced by pH-metry. These symptoms can therefore be explained by a hydrochloric acid secretion by ectopic cells.

THESE DE MEDECINE. HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE.

MOTS-CLES : hétérotopie de muqueuse gastrique – Reflux gastro-œsophagien.

Service d'hépatogastro-entérologie du Centre Hospitalier Universitaire Dupuytren de Limoges. 2 avenue Martin Luther-King, 87042 Limoges cedex.