



## Le syndrome de motricité œsophagienne inefficace

Chloé Leandri<sup>1</sup>, Marie-Anne Guillaumot<sup>1,2</sup>, Anthony Dohan<sup>2,3</sup>, Mahaut Leconte<sup>4</sup>, Romain Coriat<sup>1,2</sup>, Stanislas Chaussade<sup>1,2</sup>, Maximilien Barret<sup>1,2</sup>

Disponible sur internet le :  
27 août 2019

1. Hôpital Cochin, service de gastro-entérologie et oncologie digestive, 27, rue du Faubourg St Jacques, 75014 Paris, France
2. Faculté Paris Descartes, 75006 Paris, France
3. Hôpital Cochin, service de radiologie, 27, rue du Faubourg St Jacques, 75014 Paris, France
4. Hôpital Cochin, service de chirurgie digestive, 27, rue du Faubourg St Jacques, 75014 Paris, France

### Correspondance :

Maximilien Barret, hôpital Cochin, service de gastro-entérologie et oncologie digestive, 27, rue du Faubourg St Jacques, 75014 Paris, France.  
[maximilien.barret@aphp.fr](mailto:maximilien.barret@aphp.fr)

### ■ Résumé

Le syndrome de motricité œsophagienne inefficace ou *ineffective esophageal motility* correspond à un trouble moteur œsophagien fréquent, diagnostiqué en manométrie œsophagienne haute résolution. Il est décrit chez des patients asymptomatiques, mais est classiquement associé au reflux gastro-œsophagien, dont il pourrait être la conséquence. Il permet de rendre compte d'un certain degré de dysphagie, notamment dans le contexte d'un reflux gastro œsophagien sévère. Sa prise en charge ne fait appel en 2018 à aucun traitement spécifique, prokinétique ou endoscopique, et repose sur le traitement du reflux gastro-œsophagien lorsqu'il est associé.

### ■ Summary

#### Ineffective esophageal motility

*Ineffective esophageal motility is the most frequent esophageal motility disorder. It is currently defined by 50% or more ineffective esophageal contractions and a normal lower esophageal sphincter relaxation on high-resolution esophageal manometry. Although reported in patients without symptoms, it is typically associated with gastro-esophageal reflux disease, and might be a consequence of the reflux. Ineffective esophageal motility can account for a certain degree of dysphagia, and is associated with a more severe gastroesophageal reflux. Todate, no specific endoscopic or pharmacologic treatment is available, and proton pump inhibitor are advisable when gastro-esophageal reflux is associated.*

## Introduction

Le syndrome de motricité inefficace est une entité définie par la 3<sup>e</sup> version de la classification de Chicago, actualisée en 2015 [1]. Bien que considéré comme un trouble moteur mineur de la motricité œsophagienne, sa fréquence justifie que l'on s'y intéresse car il s'agit de l'anomalie la plus fréquente en manométrie œsophagienne (20-30 %) [2,3].

L'objectif de ce travail est d'identifier, à travers une revue de la littérature, quels sont les symptômes et les pathologies associées à ce trouble moteur et quelle prise en charge thérapeutique peut être proposée devant ce diagnostic manométrique.

## Définitions

Les troubles moteurs œsophagiens sont désormais identifiés à l'aide de la manométrie haute résolution, qui s'est imposée depuis quelques années comme l'examen de référence devant la manométrie conventionnelle et permettant une analyse plus fine des troubles moteurs [4]. L'analyse au repos permet de situer une zone de pression au pôle supérieur du tracé correspondant au sphincter supérieur de l'œsophage et une zone de pression au pôle inférieur correspondant au sphincter inférieur de l'œsophage (SIO). Une hernie hiatale peut notamment être mise en évidence par l'observation des contractions diaphragmatiques distinctes du SIO. En manométrie haute résolution, dix déglutitions humides (après ingestion de cinq millilitres d'eau à chaque fois) sont analysées. Lors d'une déglutition, on observe l'ouverture du sphincter supérieur de l'œsophage suivie du relâchement du SIO et d'une contraction se propageant le long de l'œsophage. On apprécie la relaxation du SIO par la pression de relaxation intégrée du sphincter inférieur de l'œsophage (PRI) correspondant à la pression la plus basse sur une durée de 4 secondes lors des 10 secondes suivant l'ouverture du sphincter supérieur de l'œsophage. La PRI est considérée comme normale si elle est inférieure à 15 mmHg. L'intégrale de contraction distale permet quant à elle d'évaluer la vigueur de la contraction. Suivant la valeur de l'intégrale de contraction distale, on considère la contraction comme normale si l'intégrale de contraction distale est comprise entre 450 à 8000 mmHg.s.cm (figure 1), absente si l'intégrale de contraction distale est inférieure à 100 mmHg.s.cm (figure 2), faible entre 100 et 450 mmHg.s.cm (figure 3), et hypertonique si elle est supérieure à 8000 mmHg.s.cm. Les contractions absentes ou faibles sont appelées inefficaces.

Le syndrome de motricité inefficace est défini en manométrie haute résolution comme la présence d'au moins 50 % de contractions œsophagiennes inefficaces lorsque la relaxation du SIO est normale [1]. En manométrie conventionnelle, il était défini par l'existence d'au moins 50 % de contractions inefficaces caractérisées par une amplitude de contraction distale inférieure à 30 mmHg [5]. Cette anomalie de la motricité est fréquemment associée à un défaut de clairance du bolus

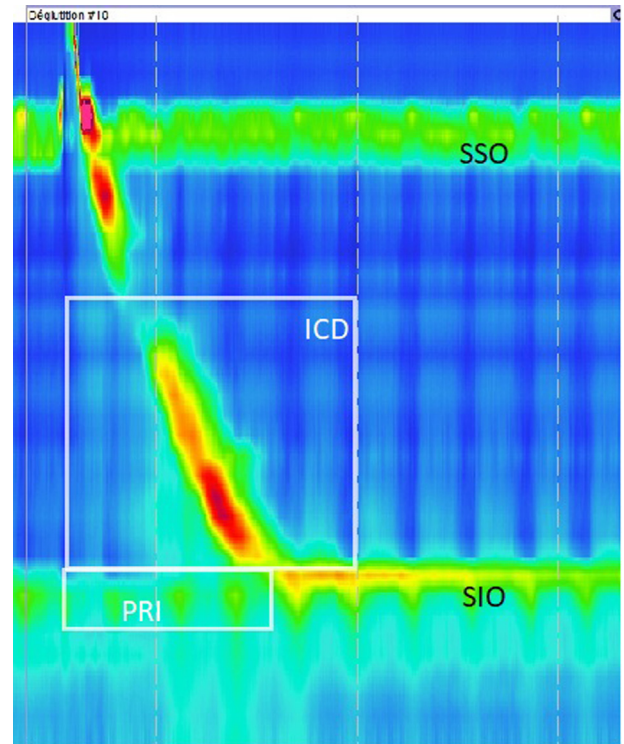


FIGURE 1  
Contraction œsophagienne normale

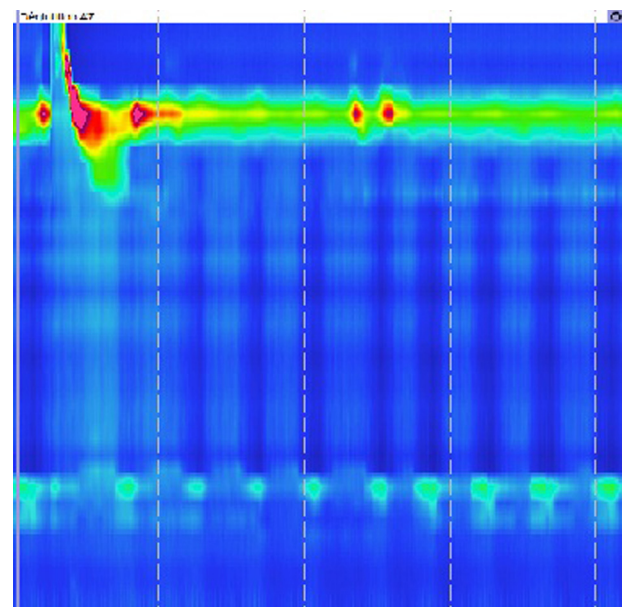


FIGURE 2  
Contraction œsophagienne absente

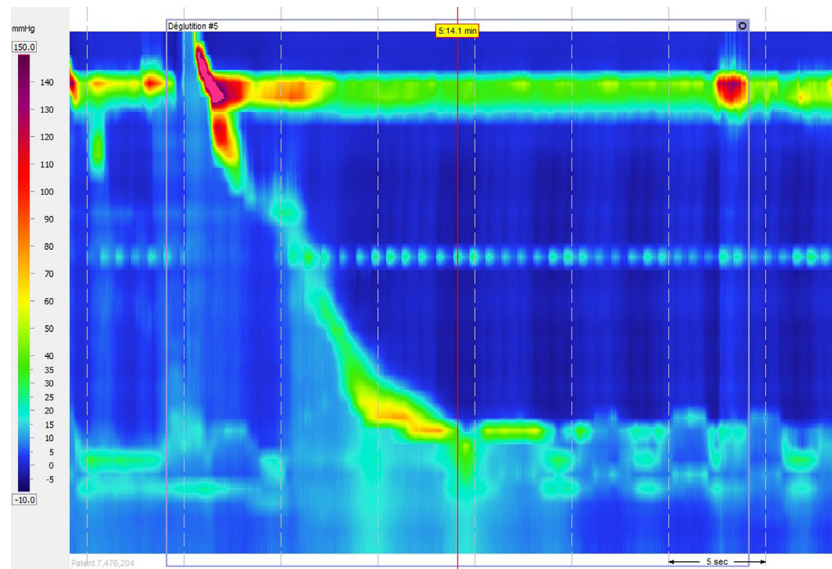


FIGURE 3  
 Contraction œsophagienne faible

œsophagien pouvant être évaluée sur le transit baryté de l'œsophage ou en impédancemétrie [2,6,7]. Elle se classe parmi les troubles moteurs mineurs de la motricité œsophagienne d'après la classification de Chicago, groupe qui inclut également le péristaltisme fragmenté.

### Symptômes cliniques

La dysphagie est le principal symptôme associé au syndrome de motricité inefficace. Une étude publiée en 2016 étudiant les symptômes présentés par 228 patients ayant un syndrome de motricité inefficace montre que 25 % des patients ont pour symptôme principal la dysphagie, devant la toux (15 %), la douleur thoracique (13 %), le pyrosis (12 %) et les régurgitations (12 %) [8]. La prévalence de la dysphagie chez les patients ayant un syndrome de motricité œsophagienne inefficace est d'autant plus associée à un défaut de clairance du bolus œsophagien [5]. Chez les patients présentant une douleur thoracique pseudoangineuse, le syndrome de motricité inefficace ressort comme étant le trouble moteur œsophagien le plus fréquemment retrouvé devant l'achalasia, probablement en raison de la forte prévalence du reflux gastro-œsophagien dans cette population [9].

### Pathologies associées

#### Reflux gastro-œsophagien

Le syndrome de motricité œsophagienne inefficace est associé au reflux gastro-œsophagien dans environ 40 à 50 % des cas [10], et plus fréquemment présent chez les patients présentant un reflux confirmé à la pH-métrie par rapport aux volontaires sains et aux patients présentant un pyrosis fonctionnel. Par ailleurs, la sévérité de l'atteinte œsophagienne en cas de reflux

gastro-œsophagien était significativement corrélée au diagnostic de syndrome de motricité inefficace dans l'étude de Savarino et al., étudiant la prévalence de troubles moteurs chez 755 patients souffrant de reflux. En effet, ce trouble moteur était significativement plus fréquemment retrouvé chez les patients ayant une œsophagite peptique ou un œsophage de Barrett par comparaison avec les patients ayant un reflux non érosif, mais aussi un pyrosis fonctionnel ou des volontaires sains [11]. La sévérité de l'atteinte œsophagienne semble également corrélée à un défaut de clairance du bolus œsophagien plus important [12]. Ce défaut de clairance œsophagienne pourrait expliquer l'augmentation de la prévalence du syndrome de motricité œsophagienne chez les patients ayant un reflux gastro-œsophagien associé à des symptômes respiratoires comme la toux ou l'asthme, par rapport aux patients présentant uniquement un pyrosis [13]. En reprenant la définition du syndrome de motricité inefficace, on considère les contractions inefficaces sans faire la distinction entre les contractions absentes avec une intégrale de contraction distale < 100 mmHg.s.cm et les faibles ayant une intégrale de contraction distale comprise entre 100 et 450 mmHg.s.cm. Une étude récente faisant la distinction entre les contractions absentes et les contractions faibles démontre que lorsque les contractions sont absentes dans plus de 50 % des déglutitions, le taux d'exposition acide œsophagienne, qui est le paramètre principal de la pH-métrie des 24 heures pour caractériser le reflux gastro-œsophagien, est significativement plus élevé [14,15]. Une plus grande proportion de contractions absentes est également corrélée à plus de dysphagie et à un défaut de clairance plus importante qui n'est pas pris en compte par la dernière classification de Chicago et qui pourrait être corrélé

à une atteinte plus sévère [8,14,16]. Ainsi, la définition actuelle du syndrome de motricité œsophagienne inefficace englobe des entités cliniques de sévérité différente, que la proportion de contractions absentes ou faibles pourrait aider à discriminer.

Le reflux gastro-œsophagien peut être la conséquence d'une augmentation de la pression abdominale, d'une faiblesse anatomique de la jonction œsogastrique ou encore d'un nombre trop important de relaxations transitoires du sphincter inférieur de l'œsophage. L'efficacité de la barrière anti-reflux peut être évaluée par une mesure récemment décrite, la mesure de l'intégrale de contraction de la jonction œsogastrique ou *esophagogastric junction* contractile intégral en anglais (EGJ-CI) [15]. Dans l'étude de Rengarajan et al., une jonction œsogastrique peu tonique avec un EGJ-CI faible était associé de manière significative à un taux d'exposition acide œsophagien sur 24 h de plus de 4 %, contrairement au diagnostic d'un syndrome de motricité inefficace [14]. Ces données peuvent nous questionner sur le rapport de cause à effet entre une faiblesse de la jonction œsogastrique, l'exposition acide et la présence d'un trouble moteur œsophagien. À cet égard, Dunbar et al. ont étudié les atteintes macroscopiques et microscopiques œsophagiennes chez des patients présentant un reflux gastro-œsophagien défini par une œsophagite peptique sévère (C ou D selon la classification de Los Angeles), traités par inhibiteurs de la pompe à protons, chez qui l'on réalisait une endoscopie et des biopsies œsophagiennes à la fin du traitement, puis à 1 semaine et 2 semaines après l'arrêt. On observait macroscopiquement la réapparition de l'œsophagite peptique, et sur les biopsies des signes microscopiques de reflux gastro-œsophagien, tels que la dilatation des espaces intercellulaires, une dilatation des capillaires, une inflammation avec infiltration de lymphocytes T et une hyperplasie des cellules basales et papillaires. De façon intéressante, ces anomalies étaient retrouvées même en l'absence d'érosions de surface, ce qui amenait les auteurs à conclure que les conséquences du reflux gastro-œsophagien s'appliquent à toute la paroi œsophagienne et sont médiées par des cytokines, et pas seulement de façon graduelle à partir d'une atteinte de l'épithélium par l'acide et la pepsine [17]. Ainsi, une atteinte du muscle responsable du syndrome de motricité œsophagienne inefficace devient concevable comme conséquence du reflux gastro-œsophagien.

### Sclérodermie

L'atteinte œsophagienne de la sclérodermie se caractérise par des troubles moteurs œsophagiens hypotoniques, dont le plus typique est le péristaltisme absent (environ 40 % des manométries au cours de la sclérodermie) [18], au cours duquel 100 % des contractions œsophagiennes sont absentes. Le syndrome de motricité inefficace peut cependant également être retrouvé, dans 10 à 15 % des cas [18-20]. À la différence du péristaltisme absent, le syndrome de motricité inefficace ne semble pas être associé à une plus grande sévérité de l'atteinte pulmonaire ou cutanée [21]. D'autre part, les patients ayant une sclérodermie et asymptomatiques au plan œsophagien auront plus de risque

de développer des symptômes œsophagiens s'ils présentent un trouble moteur de type apéristaltisme ou syndrome de motricité inefficace qu'en l'absence d'anomalie motrice [22].

### Œsophagite à éosinophiles

Le syndrome de motricité inefficace est également le trouble moteur le plus fréquemment associé à l'œsophagite à éosinophiles, et ce même en l'absence d'un reflux gastro-œsophagien [23]. Sa réversibilité après traitement de l'œsophagite n'a pas été étudiée. Ces données permettent néanmoins de rappeler l'importance des biopsies œsophagiennes en cas de symptômes œsophagiens.

## Traitements

### Traitements spécifiques

Certains traitements ciblant la motricité œsophagienne ont été étudiés. On peut notamment citer la Buspirone qui est un agoniste des récepteurs de la sérotonine, la Pyridostigmine qui inhibe l'acétylcholine-estérase et le Bethanecol, qui est un agoniste cholinergique. Un effet à court terme de ces molécules est observé mais semble s'estomper rapidement dans le temps au-delà d'une heure [24,25]. L'efficacité de ces traitements est décevante avec une absence de différence versus placebo après deux semaines de traitement par Buspirone [19]. Ce traitement aurait peut-être une efficacité dans le syndrome de motricité inefficace présenté par les patients atteints de sclérodermie. Une étude a évalué son efficacité sur 20 patients sclérodermiques dont la moitié recevait 10 mg de Buspirone. Une tendance non significative à l'augmentation de l'amplitude des contractions œsophagiennes après traitement était retrouvée [26]. Un médicament inhibiteur du cytochrome P450 (CYP) 3A4, le Cisapride, semblait avoir une réelle efficacité tant sur la motricité que sur la clairance du bolus œsophagien. Ce traitement a malheureusement dû être retiré du marché pour des effets secondaires graves à type d'arythmie [27,28].

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement prokinétique spécifique ayant fait la preuve de son efficacité et sans effets indésirables majeurs pouvant être utilisé en traitement du syndrome de motricité inefficace.

### Traitement médical du reflux gastro-œsophagien associé

Le syndrome de motricité inefficace étant fréquemment associé au reflux gastro-œsophagien, l'efficacité du traitement du reflux et notamment des inhibiteurs de la pompe à protons sur le syndrome de motricité inefficace a été évaluée dans la littérature. Logiquement, le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons semble être efficace sur le syndrome de motricité inefficace uniquement lorsqu'il y a effectivement une exposition acide pathologique documentée en pHmétrie [29]. Par ailleurs, la chirurgie anti-reflux n'est pas significativement plus efficace que le traitement par IPP en cas de syndrome de motricité inefficace, et lorsque le tonus de la jonction œsogastrique est normal [14].

## Traitement chirurgical du reflux gastro-œsophagien associé

La recherche d'une anomalie motrice œsophagienne par manométrie haute résolution fait partie du bilan pré-thérapeutique de la chirurgie anti-reflux. En comparaison au traitement médicamenteux, une étude récente montrait qu'il existait une supériorité du traitement chirurgical dans le traitement du reflux lorsque la jonction œsogastrique était hypotonique, et ce d'autant plus qu'il n'y avait pas de syndrome de motricité inefficace associé [14]. Un syndrome de motricité œsophagienne inefficace est en effet susceptible d'expliquer une dysphagie postopératoire après fundoplicature, l'hypopéristaltisme œsophagien pouvant être « décompensé » par la valve anti-reflux. Des tests manométriques ont été développés ces dernières années afin de prédire la dysphagie postopératoire qui est rapportée dans 3 à 7 % des cas selon la technique opératoire utilisée par fundoplicature de type Toupet ou Nissen [30–32]. Le test de déglutitions multiples rapides (*multiple rapid swallow*), consiste à l'ingestion de 2 mL d'eau à 5 reprises séparés de 2 à 3 secondes [1,33]. Une réponse normale à ce test est une inhibition du péristaltisme œsophagien et une relaxation prolongée du SIO pendant les déglutitions multiples suivi d'une contraction robuste avec un index de contraction distale plus important que la moyenne des contractions précédentes. Ainsi, on peut estimer la réserve contractile du muscle œsophagien. Shaker et al. ont démontré qu'un index de contraction distale après test de déglutitions rapides multiples supérieur à l'ICD moyen des contractions précédentes témoigne d'une réserve contractile œsophagienne satisfaisante, et serait associé à moins de dysphagie postopératoire [1,33]. Une étude prospective publiée en 2012 confirmait ces résultats, particulièrement concernant la dysphagie postopératoire tardive, sans différence sur la dysphagie postopératoire précoce [34].

Concernant le type de chirurgie anti-reflux préférable, une méta-analyse publiée en 2010 comparant la dysphagie postopératoire suite à une chirurgie de type Toupet (270°) ou Nissen (360°) montrait que la fundoplicature à 360° était associée à plus de dysphagie (RR = 1,61 ;  $p = 0,02$ ) et plus de dilatations postopératoires pour dysphagie (RR = 2,45 ;  $p = 0,04$ ) alors que les résultats étaient similaires pour la récurrence postopératoire du reflux [31]. Une seule étude au sein de cette méta-analyse étudiait l'influence d'un trouble moteur préopératoire chez les patients étant opérés par une chirurgie anti-reflux de type Nissen. Il était retrouvé plus de dysphagie postopératoire chez les patients présentant ce trouble moteur ( $p < 0,01$ ) [35]. Une autre étude à plus grande échelle évaluant la dysphagie postopératoire chez des patients opérés par fundoplicature de type Nissen à 90°, 180° ou 360° ne retrouvait pas d'influence significative du syndrome de motricité inefficace sur la survenue de la dysphagie alors que l'importance de la fundoplicature avait un impact [36].

## Traitement endoscopique anti-reflux

Après les résultats mitigés du traitement endoscopique du reflux gastro-œsophagien par radiofréquence, des techniques de fundoplicature par voie endoscopique sont actuellement à l'étude chez l'Homme. Parmi elles, la transoral incisionless fundoplication (TIF) donne, dans des études non contrôlées, de résultats prometteurs en termes d'efficacité et de morbidité avec une réduction de 77 % de prise d'IPP après 6 mois et 69 % après 24 mois [37,38]. L'efficacité de ce traitement anti-reflux, évaluée par la dépendance aux IPP était significativement meilleure en cas d'absence de syndrome de motricité œsophagienne inefficace ( $p < 0,01$ ), qui apparaissait une fois de plus comme un facteur de sévérité du reflux [39].

## Réversibilité du syndrome de motricité inefficace

Le syndrome de motricité inefficace pouvant s'inscrire dans le cadre des conséquences du reflux gastro-œsophagien, on peut se demander si le fait de traiter le reflux gastro-œsophagien peut améliorer la motricité œsophagienne. Une étude publiée en 2016 répondait partiellement à cette question, avec 68 patients, parmi lesquels 16 avaient un syndrome de motricité œsophagienne inefficace avant chirurgie antireflux, qui disparaissant chez 6 (33 %) en postopératoire [40]. Bien que ces résultats demandent à être confirmés, il s'agit d'une piste intéressante pour le traitement « étiologique » du syndrome de motricité œsophagienne inefficace associé au reflux.

## Conclusion

Le syndrome de motricité œsophagienne inefficace est le trouble moteur œsophagien le plus fréquemment diagnostiqué à la manométrie œsophagienne. Il est associé au reflux gastro-œsophagien dans environ 40 à 50 % des cas. La présence d'un syndrome de motricité œsophagienne inefficace dans le reflux gastro-œsophagien semble être corrélée à la sévérité de l'atteinte œsophagienne. La physiopathologie exacte de ce trouble moteur reste néanmoins incertaine, mais elle pourrait être la conséquence du reflux gastro-œsophagien. Aucun traitement spécifique à visée prokinétique bien toléré n'a à ce jour fait la preuve de son efficacité, et le traitement est principalement celui du reflux-gastro-œsophagien lorsque le syndrome de motricité inefficace s'inscrit dans ce contexte. Le traitement par IPP est efficace et non inférieur au traitement chirurgical en cas de syndrome de motricité œsophagienne inefficace associé au reflux gastro-œsophagien. Le syndrome de motricité inefficace n'influence pas la technique chirurgicale, mais l'étude de la réserve contractile du muscle lisse du sphincter inférieur de l'œsophage permettrait de prédire la réversibilité de ce trouble moteur après une intervention anti-reflux.

**Déclaration de liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJPM, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27(2):160-74.
- [2] Tutuian R, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance and manometry clarifies esophageal function abnormalities: study in 350 patients. *Am J Gastroenterol* 2004;99(6):1011-9.
- [3] Conchillo JM, Nguyen NQ, Samsom M, Holloway RH, Smout AJPM. Multichannel intraluminal impedance monitoring in the evaluation of patients with non-obstructive Dysphagia. *Am J Gastroenterol* 2005;100(12):2624-32.
- [4] Roman S, Huot L, Zerbib F, Bruley des Varannes S, Gourcerol G, Coffin B, et al. High-resolution manometry improves the diagnosis of esophageal motility disorders in patients with dysphagia: a randomized multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2016;111(3):372-80.
- [5] Blonski W, Vela M, Safder A, Hila A, Castell DO. Revised criterion for diagnosis of ineffective esophageal motility is associated with more frequent dysphagia and greater bolus transit abnormalities. *Am J Gastroenterol* 2008;103(3):699-704.
- [6] Richter JE, Blackwell JN, Wu WC, Johns DN, Cowan RJ, Castell DO. Relationship of radionuclide liquid bolus transport and esophageal manometry. *J Lab Clin Med* 1987;109(2):217-24.
- [7] Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ. Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance. *Gastroenterology* 1988;94(1):73-80.
- [8] Abdel Jalil AA, Castell DO. Ineffective esophageal motility (IEM): the old-new frontier in esophagology. *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18(1):1.
- [9] Gomez Cifuentes J, Lopez R, Thota PN. Factors predictive of gastroesophageal reflux disease and esophageal motility disorders in patients with non-cardiac chest pain. *Scand J Gastroenterol* 2018;1-7.
- [10] Ho S-C, Chang C-S, Wu C-Y, Chen G-H. Ineffective esophageal motility is a primary motility disorder in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2002;47(3):652-6.
- [11] Savarino E, Gemignani L, Pohl D, Zentilin P, Dulbecco P, Assandri L, et al. Oesophageal motility and bolus transit abnormalities increase in parallel with the severity of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(4):476-86.
- [12] Iwakiri K. The role of excessive esophageal acid exposure in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin J Gastroenterol* 2009;2(6):371-9.
- [13] Fouad YM, Katz PO, Hatlebakk JG, Castell DO. Ineffective esophageal motility: the most common motility abnormality in patients with GERD-associated respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol* 1999;94(6):1464-7.
- [14] Rengarajan A, Bolkhir A, Gor P, Wang D, Munigala S, Gyawali CP. Esophagogastric junction and esophageal body contraction metrics on high-resolution manometry predict esophageal acid burden. *Neurogastroenterol Motil* 2018;30(5):e13267.
- [15] Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut* 2018;67(7):1351-632.
- [16] Jain A, Baker JR, Chen JW. In ineffective esophageal motility, failed swallows are more functionally relevant than weak swallows. *Neurogastroenterol Motil* 2018;30(6):e13297.
- [17] Dunbar KB, Agoston AT, Odze RD, et al. Association of acute gastroesophageal reflux disease with esophageal histologic changes. *JAMA* 2016 [Association of Acute Gastroesophageal Reflux Disease With Esophageal Histologic Changes. - PubMed - NCBI [Internet], [cited 2018 Jul 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27187303>].
- [18] Carlson DA, Crowell MD, Kimmel JN, Patel A, Gyawali CP, Hinchcliff M, et al. Loss of peristaltic reserve, determined by multiple rapid swallows. Is the most frequent esophageal motility abnormality in patients with systemic sclerosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(10):1502-6.
- [19] Aggarwal N, Lopez R, Gabbard S, Wadhwa N, Devaki P, Thota PN. Spectrum of esophageal dysmotility in systemic sclerosis on high-resolution esophageal manometry as defined by Chicago classification. *Dis Esophagus* 2017;30(12):1-6.
- [20] Crowell MD, Umar SB, Griffing WL, DiBaise JK, Lacy BE, Vela MF. Esophageal motor abnormalities in patients with scleroderma: heterogeneity, risk factors, and effects on quality of life. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(2). 207.e1-213.e1.
- [21] Kimmel JN, Carlson DA, Hinchcliff M, Carns MA, Aren KA, Lee J, et al. The association between systemic sclerosis disease manifestations and esophageal high-resolution manometry parameters. *Neurogastroenterol Motil* 2016;28(8):1157-65.
- [22] Vettori S, Tolone S, Capocotta D, Chieffo R, Giacco V, Valentini G, et al. Esophageal high-resolution impedance manometry alterations in asymptomatic patients with systemic sclerosis: prevalence, associations with disease features, and prognostic value. *Clin Rheumatol* 2018;37(5):1239-47.
- [23] Monnerat MMC, Lemme EM de O. Eosinophilic esophagitis: manometric and pHmetric findings. *Arq Gastroenterol* 2012;49(2):113-7.
- [24] Blonski W, Vela MF, Freeman J, Sharma N, Castell DO. The effect of oral buspirone, pyridostigmine, and bethanechol on esophageal function evaluated with combined multichannel esophageal impedance-manometry in healthy volunteers. *J Clin Gastroenterol* 2009;43(3):253-60.
- [25] Agrawal A, Hila A, Tutuian R, Mainie I, Castell DO. Bethanechol improves smooth muscle function in patients with severe ineffective esophageal motility. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(4):366-70.
- [26] Karamanolis GP, Panopoulos S, Karlaftis A, Denaxas K, Kamberoglou D, Sfrikakis PP, et al. Beneficial effect of the 5-HT1A receptor agonist buspirone on esophageal dysfunction associated with systemic sclerosis: a pilot study. *United Eur Gastroenterol J* 2015;3(3):266-71.
- [27] Michalets EL, Williams CR. Drug interactions with cisapride: clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2000;39(1):49-75.
- [28] Song CW, Um SH, Kim CD, Ryu HS, Hyun JH, Choe JG. Double-blind placebo-controlled study of cisapride in patients with nonspecific esophageal motility disorder accompanied by delayed esophageal transit. *Scand J Gastroenterol* 1997;32(6):541-6.
- [29] Shetler KP, Bikhtii S, Triadafilopoulos G. Ineffective esophageal motility: clinical, manometric, and outcome characteristics in patients with and without abnormal esophageal acid exposure. *Dis Esophagus* 2017;30(6):1-8.
- [30] Broeders JA, Bredenoord AJ, Hazebroek EJ, Broeders IA, Gooszen HG, Smout AJ. Reflux and belching after 270 degree versus 360 degree laparoscopic posterior fundoplication. *Ann Surg* 2012;255(1):59-65.
- [31] Broeders JAJL, Mauritz FA, Ahmed Ali U, Draaisma WA, Ruurda JP, Gooszen HG, et al. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic Nissen (posterior total) versus Toupet (posterior partial) fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg* 2010;97(9):1318-30.
- [32] Koch OO, Kaindlstorfer A, Antoniou SA, Luketina RR, Emmanuel K, Pointner R. Comparison of results from a randomized trial 1 year after laparoscopic Nissen and Toupet fundoplications. *Surg Endosc* 2013;27(7):2383-2390.
- [33] Shaker A, Stoikes N, Drapekin J, Kushnir V, Brunt LM, Gyawali CP. Multiple rapid swallow responses during esophageal high-resolution manometry reflect esophageal body peristaltic reserve. *Am J Gastroenterol* 2013;108(11):1706-12.
- [34] Stoikes N, Drapekin J, Kushnir V, Shaker A, Brunt LM, Gyawali CP. The value of multiple rapid swallows during preoperative esophageal manometry before laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc* 2012;26(12):3401-7.

- [35] Chrysos E, Tsiaoussis J, Zoras OJ, Athanasakis E, Mantides A, Katsamouris A, et al. Laparoscopic surgery for gastroesophageal reflux disease patients with impaired esophageal peristalsis: total or partial fundoplication?. *J Am Coll Surg* 2003;197(1):8-15.
- [36] Broeders JA, Sportel IG, Jamieson GG, Nijjar RS, Granchi N, Myers JC, et al. Impact of ineffective oesophageal motility and wrap type on dysphagia after laparoscopic fundoplication. *Br J Surg* 2011;98(10):1414-21.
- [37] Testoni PA, Vailati C, Testoni S, Corsetti M. Transoral incisionless fundoplication (TIF 2.0) with EsophyX for gastroesophageal reflux disease: long-term results and findings affecting outcome. *Surg Endosc* 2012;26(5):1425-35.
- [38] Testoni PA, Mazzoleni G, Testoni SGG. Transoral incisionless fundoplication for gastro-esophageal reflux disease: techniques and outcomes. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016;7(2):179-89.
- [39] Testoni PA, Testoni S, Mazzoleni G, Vailati C, Passaretti S. Long-term efficacy of transoral incisionless fundoplication with EsophyX (Tif 2.0) and factors affecting outcomes in GERD patients followed for up to 6 years: a prospective single-center study. *Surg Endosc* 2015;29(9):2770-80.
- [40] Mello MD, Shriver AR, Li Y, Patel A, Gyawali CP. Ineffective esophageal motility phenotypes following fundoplication in gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2016;28(2):292-8.