

Etude observationnelle

Prévalence des maladies gastro-intestinales fonctionnelles et des symptômes du plancher pelvien dans le syndrome de Marfan et le syndrome d'Ehlers Danlos: une étude de cohorte nationale

<u>Judy Nee</u>, MD, ¹<u>Saikiran Kilaru</u>, MD, ¹<u>John Kelley</u>, MD, ²<u>Sveta Shah Oza</u>, MD, ¹<u>William Hirsch</u>, BA, ¹<u>Sarah Ballou</u>, PhD, ¹<u>Anthony Lembo</u>, MD, ¹ et <u>Jacqueline Wolf</u>, MD ¹

Dans le cadre du mois de la sensibilisation aux SED, nous vous proposons ce deuxième article issu de la bibliothèque nationale de médecine des Etats-Unis, qui a été traduit automatiquement en français par le site hébergeur et que nous vous avons remis en page pour plus de lisibilité.

Il s'agit d'une étude observationnelle ou étude d'enquête qui a ses limites mais dont les résultats sont tout de même très éloquents...

Si vous avez ce type de problématiques, cela pourra peut-être vous fournir quelques confirmations ou explications...

...mais à coup sûr vous permettra de mieux expliquer votre situation à votre soignant et à l'orienter vers une compréhension et une prise en charge plus globale.

Abstrait

Contexte et objectifs :

Des études antérieures ont montré une forte prévalence des symptômes gastro-intestinaux (GI), des diagnostics de maladies gastro-intestinales fonctionnelles (FGID) et des symptômes du plancher pelvien associés au syndrome d'Ehlers-Danlos (EDS).

On ne sait pas si le syndrome de Marfan (MFS), un autre trouble héréditaire non inflammatoire du tissu conjonctif commun, est également associé à ces symptômes.

Cette étude évalue la prévalence et compare les FGID et les symptômes du plancher pelvien dans une cohorte nationale de patients atteints d'EDS et de MFS.

Méthodes:

Un questionnaire a été envoyé aux membres des sociétés MFS et EDS locales et nationales. Le questionnaire évaluait la présence de symptômes et de diagnostics gastro-intestinaux et du plancher pelvien. La présence de FGID a été confirmée en utilisant les critères de Rome III. La qualité de vie (QOL) a été évaluée et notée avec le CDC QOL.

Résultats clés :

Dans l'ensemble, 3 934 patients ont rempli le questionnaire, dont 1 804 ont déclaré souffrir d'une forme quelconque d'EDS et 600 de MFS.

93% des patients atteints d'EDS se sont plaints de symptômes gastro-intestinaux et se sont qualifiés pour au moins un FGID, contre 69,8% des patients atteints de MFS.

Lors de la comparaison de la prévalence EDS des symptômes gastro-intestinaux supérieurs et inférieurs ainsi que des FGID, les sujets atteints d'EDS ont rapporté une prévalence significativement plus élevée de FGID Rome III que ceux atteints de MFS. IBS (57,8% vs 27,0%, p <0,001), dyspepsie fonctionnelle (FD) (55,4% vs 25,0%, p <0,001), détresse postprandiale (49,6% vs 21,7%, p <0,001), brûlures d'estomac (33,1% vs 16,8%, p <0,001), dysphagie (28,5% vs 18,3%, p <0,001), aérophagie (24,7% vs 12,3%, p <0,001) et nausées (24,7% vs 7.2%, p <.001) étaient tous significativement plus élevés dans la population EDS par rapport à la population MFS.

La prévalence des FGID était similaire dans tous les sous-types d'EDS. En général, les participants atteints d'EDS étaient plus susceptibles d'avoir presque tous les symptômes du plancher pelvien par rapport aux participants atteints de MFS.

Conclusion:

La prévalence des FGID et des symptômes du plancher pelvien dans l'EDS est plus élevée que celle trouvée dans le MFS. La prévalence des FGID était similaire dans tous les sous-types d'EDS.

Cette étude soutient les preuves de plus en plus nombreuses pour les FGID chez les personnes atteintes de maladies du tissu conjonctif, mais plus spécifiquement dans les EDS.

Mots clés : syndrome d'Ehlers-Danlos, troubles gastro-intestinaux fonctionnels, dyspepsie fonctionnelle, syndrome d'hypermobilité articulaire, syndrome de Marfan, syndrome du côlon irritable

Introduction

Les maladies gastro-intestinales fonctionnelles (FGID) sont des motifs courants de consultation à la clinique GI et peuvent représenter près de 40% des visites à la clinique ½.

Il a été postulé que les patients présentant des manifestations gastro-intestinales chroniques courantes telles que nausées, dyspepsie, douleurs abdominales, altération des habitudes intestinales avec troubles sous-jacents du tissu conjonctif tels que Ehlers Danlos (EDS) peuvent représenter un phénotype unique de ceux atteints de FGID ².

Un certain nombre d'études ont révélé une augmentation de FGIDs dans EDS 3-8.

Dans une étude rétrospective dans un grand centre de référence de soins tertiaires, l'EDS a été associée à une prévalence accrue du syndrome du côlon irritable (SCI) (27,5%) par rapport aux témoins sains du même âge, en particulier dans la sous-population EDS-hypermobilité (EDS-HT) ⁴.

La dyspepsie (en particulier la plénitude post-prandiale) et les brûlures d'estomac étaient plus fréquentes chez les sujets EDS-HT que chez les sujets non EDS-HT se présentant dans une clinique GI tertiaire ².

Dans une étude transversale d'étudiants d'âge universitaire, les sujets atteints d'EDS-HT étaient plus susceptibles que les témoins en bonne santé de souffrir de satiété postprandiale (34% contre 15,9%), de satiété précoce (32% contre 17%) et d'autonomie et plaintes somatiques ⁶.

Dans une autre étude, les patients atteints d'EDS-HT étaient plus susceptibles de se plaindre de brûlures d'estomac, de sarrasins et de satiété postprandiale par rapport aux témoins de même âge ².

L'EDS est un trouble multisystémique, avec des manifestations cutanées, musculo-squelettiques et cardiovasculaires courantes. La prévalence réelle des maladies du tissu conjonctif dans la population n'est pas claire, cependant, on pense que l'EDS affecte 1 sur 2500 à 1 sur 5000 $\frac{10}{2} \cdot \frac{11}{2}$.

Une petite proportion de patients atteints souffre d'une carence en ténascine-x, une glycoprotéine extracellulaire impliquée dans la structure du collagène 12. En l'absence de test génétique définitif disponible, le diagnostic est généralement effectué selon les critères de Beighton, mesurant la laxité articulaire et les caractéristiques de l'hypermobilité 13.

La prévalence de l'EDS est plus élevée chez les femmes selon les critères diagnostiques cliniques ¹⁴. Dans la clinique GI, une étude récente a révélé que 33% des sujets présentant des symptômes gastro-intestinaux courants souffraient d'hypermobilité non diagnostiquée, en accord avec un diagnostic d'EDS-HT ². Cependant, on en sait moins sur l'association des symptômes gastro-intestinaux avec le syndrome de Marfan (MFS). Une mutation génétique dans le gène de la fibrilline-1, qui produit la fibrilline, un composant majeur des microfibrilles extracellulaires, est connue pour provoquer la MFS, ce qui conduit à de nombreuses anomalies des tissus conjonctifs élastiques et non élastiques dans tout le corps ¹⁵.

En raison de ses effets sur le tissu conjonctif, les personnes atteintes d'EDS et de MFS peuvent être prédisposées au prolapsus des organes pelviens ¹⁶ ainsi qu'à l'incontinence urinaire et fécale ¹⁷. Cependant, on en sait peu sur l'incidence des symptômes du plancher pelvien dans cette cohorte. Par exemple, une étude de 148 sujets EDS de l'Association du syndrome d'hypermobilité en 2009 étaient plus de deux fois plus susceptibles de se plaindre d'incontinence

urinaire et fécale par rapport à la prévalence nationale estimée dans la population générale 17 . De même, une petite série de cas de douze femmes atteintes de MFS et de huit femmes atteintes d'EDS de deux hôpitaux urbains a trouvé une prévalence plus élevée d'incontinence urinaire et de prolapsus des organes pelviens par rapport à la prévalence nationale rapportée 16 .

La majorité de ces études ont été menées dans des établissements secondaires $\frac{5.6}{2}$ et tertiaires $\frac{4.2}{2}$, sont et peuvent donc ne pas être représentatifs de la population générale de l'EDS.

Le but de cette étude est de (1) décrire la prévalence des FGID et des troubles du plancher pelvien dans une large population adulte générale de patients EDS et MFS et (2) comparer la prévalence de ces troubles et symptômes chez les patients MFS et EDS.

Méthodes

ÉTUDE DE LA POPULATION

Il s'agit d'une étude d'observation transversale, approuvée par le comité d'examen institutionnel du Beth Israel Deaconess Medical Center.

Les individus ont été contactés par le biais de listes de diffusion électronique de membres par les sociétés locales et nationales du syndrome de Marfan et EDS.

Ces groupes étaient: la section du Massachusetts de la National Marfan Foundation, la National Marfan Foundation, l'EDS New England / Massachusetts Support Group, la Ehlers-Danlos National Foundation (EDNF), EDS Awareness.com et EDSr's United. Le CEDSA (Center For Ehlers Danlos Syndrome Alliance) et le réseau EDS CARES ont été contactés mais n'ont pas répondu.

ADMINISTRATION DE L'ÉTUDE

Les répondants ont rempli un questionnaire standardisé en ligne anonyme entre octobre 2014 et janvier 2015. Les répondants n'étaient pas incités à remplir le questionnaire. Tous les membres potentiels ont reçu un e-mail de rappel après l'e-mail initial aux semaines 1, 2 et 4, et une fois de plus après que l'enquête a été brièvement clôturée pour une analyse intermédiaire.

QUESTIONS D'ÉTUDE ET DÉFINITIONS

Lors de leur inscription à l'enquête, les sujets ont été interrogés sur les données démographiques, le type de maladie du tissu conjonctif, la méthode de diagnostic et les symptômes et conditions comorbides. De plus, nous avons utilisé des questionnaires préalablement validés utilisant les critères de Rome III pour déterminer le diagnostic des FGID ¹¹.

Nous reconnaissons que les critères de Rome identifient des FGID particuliers, tels que les brûlures d'estomac fonctionnelles par des critères de symptômes ainsi qu'une évaluation médicale avec endoscopie et / ou surveillance du pH de l'œsophage. Cette information n'a pas été demandée aux participants et sort du cadre des questionnaires. Dans ces cas, les symptômes ont été identifiés comme le symptôme de « brûlures d'estomac» par opposition au diagnostic de brûlures d'estomac fonctionnelles par le FGID. Les modules du questionnaire de diagnostic Rome III pour tous les FGID ont ensuite été notés.

Pour les symptômes du plancher pelvien, les maladies courantes du plancher pelvien et l'endométriose ont été identifiées par des questions telles que : «Avez-vous déjà souffert d'incontinence urinaire (fuite d'urine)?», «Avez-vous déjà eu un prolapsus rectal (la muqueuse rectale sortant)?» et "Avez-vous déjà eu une endométriose (un trouble douloureux dans lequel un tissu qui tapisse normalement l'intérieur de votre utérus appelé l'endomètre se développe à l'extérieur de votre utérus)?"

Pour déterminer l'effet des symptômes gastro-intestinaux sur la qualité de vie, les sujets ont reçu une série de questions CDC QOL 4 préalablement validées 18. De 2000 à 2012, le CDC HRQOL-4 a participé à l'enquête nationale sur la santé et la nutrition (NHANES) pour les personnes âgées de 12 ans et plus. Le nombre de jours insalubres a été calculé en utilisant la somme des jours à la question « (1) En pensant maintenant à votre santé physique, qui comprend les maladies physiques et les blessures, pendant combien de jours au cours des 30 derniers jours votre santé physique n'a-t-elle pas été bonne ? (2) En pensant maintenant à votre santé mentale, qui comprend le stress, la dépression et les problèmes émotionnels, pendant combien de jours au cours des 30 derniers jours votre santé mentale n'a-t-elle pas été bonne ? (4) Au cours des 30 derniers jours, pendant environ combien de jours une mauvaise santé physique ou mentale vous a-t-elle empêché de faire vos activités habituelles, telles que les soins personnels, le travail ou les loisirs ? CDC HRQOL-4 est utilisé pour créer un index des jours malsains, calculé comme la somme des deux éléments tronqués à 30 jours. On a demandé aux sujets « quelle est la principale déficience ou problème de santé qui limite votre activité ?» et a ensuite demandé "Diriez-vous que votre problème d'IG est plus limitant que ce que vous avez répondu ci-dessus ?" IG Limitation de la qualité de vie a été classée comme affirmative, si la réponse à cette question était « oui ».

ANALYSES STATISTIQUES

Des analyses univariées ont été effectuées pour évaluer l'association entre le diagnostic (MFS et EDS (tous sous-types combinés)) et les variables d'intérêt. Les tests exacts de Fisher ont été utilisés pour les variables catégorielles, et des tests t pour échantillons indépendants ont été utilisés pour les variables continues. Tous les tests étaient bilatéraux. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS, version 24.

Résultats

Au total, 3 934 sujets ont fourni des données de questionnaire.

Cependant, 1 230 personnes ont été exclues de l'analyse parce qu'elles ont abandonné l'enquête avant de la terminer. 41 autres personnes ont été exclues parce qu'elles n'ont pas répondu aux questions clés utilisées pour classer les individus par diagnostic. De plus, 39 personnes ayant déclaré que leur âge était inférieur à 18 ans ont également été exclues, laissant 2 624 répondants.

Parmi ceux-ci, 1 804 ont déclaré souffrir d'une forme quelconque d'EDS («classique» ou de type 1 et 2 [260], d'EDS-HT ou de type 3 [1325], et vasculaire ou de type 4 [58], et de type inconnu [161]), 600 avaient MFS, 138 avaient d'autres maladies du tissu conjonctif (Osteogenesis imperfecta [1], syndrome de Loetz-Dietz [28], trouble du tissu conjonctif indéfini [109]). En outre, 82 personnes ont déclaré être les épouses de patients.

Démographie

Les participants étaient majoritairement blancs, sans différence significative entre les groupes EDS et MFS (91,4% contre 89,2%, p = 0,10). Bien que les deux groupes étaient principalement des femmes, le groupe EDS avait une proportion beaucoup plus élevée de femmes que le groupe MFS (93,7% contre 61,0%, p < 0,001). Le groupe EDS était significativement plus jeune que le groupe MFS (40,9 [SD = 13,2] contre 44,5 [SD = 14,2], p < 0,001); cependant, la différence absolue entre les groupes (3,6 ans) était relativement faible.

L'échantillon était relativement bien éduqué et il n'y avait pas de différence significative entre les groupes EDS et MFS dans la proportion qui avait au moins un collège (90,5% contre 88,8%, p=0,27). La majorité des participants ont déclaré avoir été diagnostiqués cliniquement par un médecin (80,3%), à l'exception des participants atteints de SED vasculaire, 58. Tableau 1).

Tableau 1.

Démographie

	EDS Global	Marfans
	EDS Global (N = 1804) (%)	
	(N = 1804) (%)	(N = 600) (%)
Âge moyen (ET)		
Tous les participants	40,9 (13,2)	44,5 (14,2)
Varier	18–88	18-81
Hommes seulement	42,3 (14,2)	44,2 (14,5)
Varier	19–74	18–81
Femmes Seulement	40,9 (13,2)	44,6 (14,0)
Varier	18–88	18–79
Genre (%)		
Homme	110 (6,1)	234 (39,0)
Femelle	1691 (93,7)	366 (61,0)
Non reporté	3 (0,2)	0 (0,0)
Ethnicité (%)		
blanc	1649 (91,4)	535 (89,2)
Noir	7 (0,4)	11 (1,8)
asiatique	6 (0,3)	12 (2,0)
indien américain	11 (0,6)	3 (0,5)
hispanique	29 (1,6)	17 (2,8)
insulaire Pacifique	4 (0,2)	3 (0,5)
Deux courses ou plus	85 (4,7)	17 (2,8)
Autre	11 (0,6)	2 (0,3)
Non reporté	2 (0,1)	0 (0,0)
Le plus haut niveau d'éducation (%)		
Certains lycées	33 (1,8)	14 (2,3)

	EDS Global	Marfans
	(N = 1804) (%)	(N = 600) (%)
Diplôme d'études secondaires	135 (7,5)	52 (8,7)
Un collège	472 (26,2)	133 (22,2)
Diplômé de l'Université	616 (34,1)	219 (36,5)
Diplôme d'études supérieures	544 (30,2)	181 (30,2)
Disparu	4 (0,2)	1 (0,2)
Diagnostic (%)		
Tests génétiques à l'extérieur du bureau de MD	27 (1,5)	18 (3,0)
Tests génétiques par MD	203 (11,3)	140 (23,3)
Cliniquement par MD	1515 (84,0)	415 (69,2)
N'est pas applicable	59 (3,3)	26 (4,3)
Non reporté	0 (0,0)	1 (0,2)

Prévalence des troubles gastro-intestinaux fonctionnels (FGID)

En général, les sujets EDS ont signalé une prévalence élevée de symptômes gastro-intestinaux supérieurs et inférieurs (<u>Tableau 2</u>).

La prévalence du SCI était de 57,8% dans le groupe EDS. 13,4% ont été classés comme IBS-constipation (IBS-C) et 11,8% comme IBS-diarrhée (IBS-D). 55,4% de ceux avec EDS qualifiés pour la dyspepsie fonctionnelle (FD), principalement de type de détresse postprandiale à 49,6%. Les autres FGID courants comprennent les brûlures d'estomac (33,1%), la dysphagie (28,5%), les nausées (24,7%), l'aérophagie (24,7%) et le syndrome des vomissements cycliques (CVS) (20,6%).

Tableau 2.

Prévalence des FGID dans EDS et MFS Comparaison de la prévalence des maladies GI fonctionnelles (FGID) dans EDS et MFS par total (hommes et femmes), hommes uniquement et femmes uniquement.

	Total EDS N = 1804	MFS Total N = 600	Valeur P	EDS Femmes	MFS Femmes	Valeur P	EDS Hommes	MFS Hommes	Valeur P
	1804 (%)	600 (%)		1691 (%)	366 (%)		110 (%)	234 (%)	
SCI	1042 (57,8)	162 (27,0)	<.001	998 (59,0)	38 (33,3)	<.001	42 (38,2)	40 (17,1)	<.001
IBS-C	242 (13,4)	45 (7,5)	<.001	236 (14,0)	38 (10,4)	0,075	6 (5,5)	7 (3.)	0,36
IBS-D	212 (11,8)	33 (5,5)	<.001	200 (11,8)	26 (7,1)	0,007	11 (10,0)	7 (3,0)	0,009
Dyspepsie	999 (55,4)	150 (25,0)	<.001	952 (56,3)	108 (29,5)	<.001	44 (40,0)	42 (17,9)	<.001
Détresse postprandiale	895 (49,6)	130 (21,7)	<.001	854 (50,4)	98 (26,8)	<.001	38 (34,5)	32 (13,7)	<.001
Douleur épigastrique	2 (0,1)	1 (0,2)	0,578	2 (0,1)	0 (0,0)	1,00	0 (0)	1 (0,4)	1 000
Constipation fonctionnelle	132 (7,3)	32 (5,3)	0,112	128 (7,6)	25 (6,8)	0,742	4 (3,6)	7 (3,0)	0,749

	Total EDS N =	MFS Total N =	Valeur P	EDS Femmes	MFS Femmes	Valeur P	EDS Hommes	MFS Hommes	Valeur P
	1804 1804 (%)	600 600 (%)		1691 (%)	366 (%)		110 (%)	234 (%)	
Diarrhée fonctionnelle	12 (0,7)	9 (1,5)	0,074	11 (0,7)	6 (1,6)	0,101	1 (0,9)	3 (1,3)	1 000
Brûlures d'estomac	598 (33,1)	101 (16,8)	<.001	557 (32,9)	65 (17,8)	<.001	40 (36,4)	36 (15,4)	<.001
Douleur thoracique	38 (2,1)	6 (1,0)	.111	37 (2,2)	6 (1,6)	0,686	1 (0,9)	0 (0,0)	0,32
La dysphagie	515 (28,5)	110 (18,3)	<.001	489 (28,9)	63 (17,2)	<.001	24 (21,8)	47 (20,1)	0,775
Globus	41 (2,3)	7 (1,2)	0,128	40 (2,4)	4 (1,1)	0,162	1 (0,9)	3 (1,3)	1 000
Vomissements cycliques	372 (20,6)	60 (10,0)	<.001	356 (21,1)	39 (10,7)	<.001	15 (13,6)	21 (9,0)	0,191
Rumination	92 (5,1)	10 (1,7)	<.001	88 (5,2)	6 (1,6)	0,002	4 (3,6)	4 (1,7)	0,273
Ballonnements	224 (12,4)	98 (16,3)	0,018	212 (12,5)	69 (18,9)	0,002	12 (10,8)	29 (12,4)	0,859
Aérophagie	445 (24,7)	74 (12,3)	<.001	419 (24,8)	47 (12,8)	<.001	25 (22,7)	27 (11,5)	0,009
Nausées idiopathiques chroniques	445 (24,7)	43 (7,2)	<.001	426 (25,2)	38 (10,4)	<.001	18 (16,4)	5 (2,1)	<.001
Vomissements fonctionnels	73 (4,0)	9 (1,5)	.002	70 (4,1)	8 (2,2)	0,095	2 (1,8)	1 (0,4)	0,241
Fonctionnel GB SOD d / o	4 (0,2)	1 (0,2)	1 000	4 (0,2)	1 (0,3)	1 000	0 (0,0)	0 (0,0)	1 000

	Total	MFS	Valeur	EDS	MFS	Valeur	EDS	MFS	Valeur
	EDS	Total	P	Femmes	Femmes	P	Hommes	Hommes	P
	N =	N =							
	1804	600							
	1804	600		1691 (%)	366 (%)		110 (%)	234 (%)	
	(%)	(%)							
Limitation IG sur	347	62	<.001	320	37 (10,1)	<.001	26 (23,6)	25 (10,7)	0,003
la qualité de vie	(19,2)	(10,3)		(18,9)					

Prévalence des FGID dans les sous-types d'EDS

Lorsque l'on compare l'EDS, l'EDS-HT les plus courants à d'autres sous-types d'EDS, la prévalence des symptômes gastro-intestinaux et des FGID est similaire. De même, lorsque les FGID dans les EDS vasculaires ont été comparés à d'autres sous-types, il n'y avait pas de différence significative (<u>Tableau 3</u>).

Tableau 3.

Pourcentage de prévalence des maladies gastro-intestinales fonctionnelles (FGID) dans l'hypermobilité EDS (EDS-HT) par rapport à tous les autres EDS (sous-types comprenant classique, vasculaire et non classifié).

	EDS-	EDS tous les	Valeur p exacte de
FGID	HT%	autres%	Fisher
Aérophagie	24,1	26,3	0,35
Ballonnements	p12.8	11,5	0,52
Douleur thoracique	2.2	1,9	0,85
Nausées idiopathiques chroniques	24,5	25,3	0,76
Constipation fonctionnelle	7,5	6,7	0,61
Vomissements cycliques	20,5	21,1	0,79
La diarrhée	0,5	1,3	.09
Dyspepsie fonctionnelle	55,2	55,9	0,79
Sphincter fonctionnel du dysfonctionnement			
d'Oddi	0,2	0,4	.29
Vomissement	3,5	5,4	.08
Globus	2,3	2,1	0,86

	EDS-	EDS tous les	Valeur p exacte de
FGID	НТ%	autres%	Fisher
Brûlures d'estomac	31,8	37,0	0,04
SCI	58,4	55,9	0,36
Rumination	4,8	6.1	.28
La dysphagie	28,9	27,6	.60
Tout FGID ci-dessus	93,7	87,5%	<.001

FGID dans EDS par rapport à MFS

Lors de la comparaison de la prévalence EDS des symptômes gastro-intestinaux supérieurs et inférieurs ainsi que des FGID, les sujets atteints d'EDS ont rapporté une prévalence significativement plus élevée de FGID Rome III que ceux atteints de MFS. IBS (57,8% vs 27,0%, p <0,001), FD (55,4% vs 25,0%, p <0,001), détresse postprandiale (49,6% vs 21,7%, p <0,001), brûlures d'estomac (33,1% vs 16,8%, p <0,001), dysphagie (28,5% vs 18,3%, p <0,001), aérophagie (24,7% vs 12,3%, p <0,001) et nausées (24,7% vs 7,2%, p <.001) étaient tous significativement plus élevés dans la population EDS que dans la population MFS. Contrairement à cette tendance générale, le groupe MFS a rapporté un taux de ballonnements significativement plus élevé que le groupe EDS (16,3% contre 12,4%, p = 0,018).

Différences entre les sexes des FGID dans EDS et MFS

Lorsque l'on compare les femmes aux hommes atteints d'EDS, les femmes souffraient de tous les FGID plus fréquemment que les hommes ($\underline{\text{Tableau 2}}$). FD (56,3% vs 29,5%, p = 0,001), la détresse postprandiale (50,5% vs 26,8%, p = 0,002) et les nausées (25,2% vs 16,4%, p = 0,040) étaient plus fréquentes dans femmes beaucoup plus que les hommes avec EDS. De même, les femmes atteintes de MFS souffraient de tous les FGID plus fréquemment que les hommes atteints de MFS, y compris le SCI.

Qualité de vie et limitation de l'IG sur la qualité de vie

Les participants avec EDS ont rapporté un nombre significativement plus élevé de jours physiques malsains par rapport aux participants avec MFS (17,6 jours \pm 10,22 jours contre 8,86 \pm 9,92, p <0,001). Les participants atteints d'EDS ont également signalé un nombre significativement plus élevé de jours de santé mentale malsains par rapport aux participants atteints de MFS (11,14 jours \pm 10,42 vs 7,27 \pm 9,57, p <0,001). L'indice des jours malsains était significativement plus élevé chez les individus avec EDS par rapport aux individus avec MFS (22,32 jours \pm 9,96 vs 13,27 \pm 11,71, p <0,001). Lorsqu'il est limité aux participants atteints d'EDS et de MFS qui ont répondu par l'affirmative à la limitation gastro-intestinale, le nombre de jours physiques malsains était significativement plus élevé dans le groupe EDS que dans le groupe MFS (17,69 jours \pm 9,73 vs 10,37 jours \pm 9,55, p <0,001), mais le nombre de jours de santé mentale insalubres n'était pas (10,38 jours \pm 10,16 vs 8,14 \pm 8.

Symptômes et diagnostics du plancher pelvien

Les fréquences des symptômes du plancher pelvien sont indiquées dans <u>Tableau 4</u>.

En général, les sujets EDS ont signalé une prévalence élevée de symptômes du plancher pelvien. Les symptômes du plancher pelvien les plus courants comprenaient une évacuation intestinale incomplète (83,3%), une miction urinaire incomplète (75,3%) et des symptômes évocateurs d'un trouble de la défécation fonctionnelle (60,2%).

La prévalence de l'incontinence intestinale ou vésicale dans la population examinée était de 19,2% et 60%, respectivement.

Tableau 4:Symptômes et diagnostics du plancher pelvien dans EDS et MFS

			valeur
	EDS	Marfans	р
N	1804 (%)	600 (%)	
Les hémorroïdes	1068 (59,2)	255 (42,5)	<.001
Fissure anale	860 (47,7)	123 (20,5)	<.001
Prolapsus rectal	296 (16,4)	36 (6,0)	<.001
<50 ans	192 (10,6)	28 (4,7)	<.001
50 à 69 ans	94 (5,2)	7 (1,2)	<.001
> 70 ans	7 (0,4)	1 (0,2)	0,688
Incontinence fécale	346 (19,2)	67 (11,2)	<.001
Évacuation incomplète	1503 (83,3)	395 (65,8)	<.001
Suggérant une défécation fonctionnelle d / o	1086 (60,2)	207 (34,5)	<.001
Proctalgie chronique	258 (14,3)	32 (5,3)	<.001
Proctalgie Fugax	446 (24,7)	88 (14,7)	<.001
Incontinence urinaire	1082 (60,0)	233 (38,8)	<.001
Miction urinaire incomplète	1358 (75,3)	303 (50,5)	<.001
Hystérectomie (pour saignement)	244 (13,5)	49 (8,2)	<.001
<50 ans	108 (6,0)	19 (3,2)	.006
50 à 69 ans	132 (7,3)	28 (4,7)	0,023
70 ans et plus	4 (0,2)	2 (0,3)	0,643

			valeur
	EDS	Marfans	р
N	1804 (%)	600 (%)	
Prolapsus utérin	236 (13,1)	35 (5,8)	<.001
L'endométriose	434 (24,1)	61 (10,2)	<.001
Rectocèle	258 (14,3)	22 (3,7)	<.001

En général, les participants atteints d'EDS étaient plus susceptibles d'avoir presque tous les symptômes du plancher pelvien par rapport aux participants atteints de MFS.

En particulier, évacuation incomplète (83,3% vs 65,8%, p <0,001), miction incomplète (75,3% vs 50,5%, p <0,001), incontinence urinaire (60,0% vs 38,8%, p <0,001), les hémorroïdes (59,2% contre 42,5%, p <0,001) et l'incontinence fécale (19,2% contre 11,2%, p <0,001) étaient significativement plus élevées dans le groupe EDS que dans le groupe MFS. Les femmes atteintes d'EDS étaient plus susceptibles d'avoir une incontinence urinaire et une miction urinaire incomplète, un blocage anal, une évacuation incomplète et des symptômes évocateurs d'une défécation obstructive par rapport aux femmes atteintes de MFS.

Nous avons ensuite examiné l'effet de l'âge chez les femmes sur les symptômes du plancher pelvien. En utilisant des corrélations point par biserial, l'âge plus avancé était positivement associé à plusieurs symptômes du plancher pelvien, en particulier le prolapsus rectal, l'incontinence urinaire, l'endométriose, la rectocèle et le prolapsus utérin. De plus, l'âge plus avancé était positivement associé par les corrélations de rang de Spearman à la gravité de l'incontinence fécale (r $_{\rm s}=0.15,\,p<0.001$) et négativement associé à une évacuation incomplète (r $_{\rm s}=-.11,\,p<.001$) .

De plus, les femmes atteintes d'EDS par rapport aux femmes atteintes de MFS ont signalé un taux d'endométriose beaucoup plus élevé (24,1% contre 10,1%).

Par rapport aux hommes atteints de MFS, les hommes atteints d'EDS étaient significativement plus susceptibles d'avoir une incontinence urinaire (33,6% vs 20,6%), une miction incomplète de l'urine (61,8% vs 45,7%), un blocage anal (29,1% vs 18,4%), évacuation incomplète (70,0% vs 56,8%) et symptômes évocateurs d'une défécation fonctionnelle (47,3% vs 26,5%) (tableau supplémentaire 1 , Supplemental Digital Content 1, http://links.lww.com/JCG/A477).

Discussion

À notre connaissance, il s'agit de la plus grande étude sur l'EDS, comprenant quatre sous-types majeurs, et la MFS évaluée pour les FGID et les symptômes du plancher pelvien.

Nous avons trouvé une prévalence significativement plus élevée pour de nombreux FGID dans EDS par rapport à MFS.

93% des patients atteints d'EDS se sont plaints de symptômes gastro-intestinaux et se sont qualifiés pour au moins un FGID contre 69,8% des patients atteints de MFS (Figure 1).

Dans l'EDS, la prévalence du SCI et de la dyspepsie fonctionnelle (détresse postprandiale) était respectivement de 57,8% et 55,4%, soit près de deux fois la fréquence des patients atteints de MFS.

De plus, les symptômes du plancher pelvien tels que l'incontinence urinaire et fécale étaient très fréquents à 19,2% et 75,3%, respectivement.

Comme pour les FGID, les symptômes du plancher pelvien étaient significativement plus élevés chez les sujets atteints d'EDS que chez les sujets atteints de MFS.

Enfin, la dégradation de la qualité de vie, indiquée par le nombre de jours physiques et mentaux insalubres, était significativement plus élevée dans la population EDS par rapport à ceux atteints de MFS.

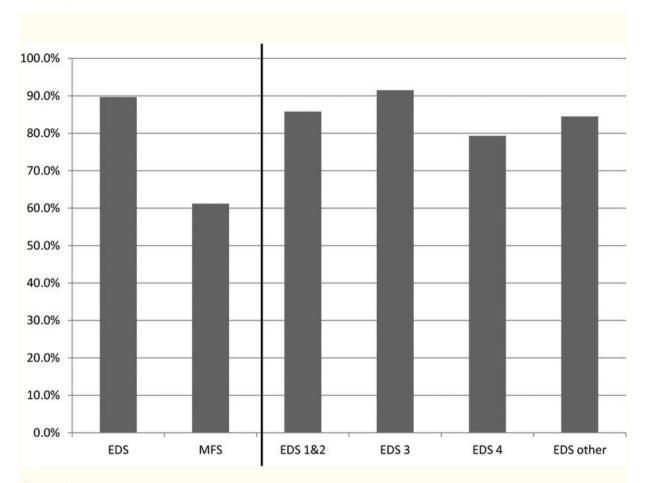


Figure 1.

Pourcentage de patients atteints d'EDS, de sous-types d'EDS et de MFS se qualifiant pour une maladie gastro-intestinale fonctionnelle> 1

On pense que le taux de prévalence connu dans la population générale est d'environ 10 à 25% dans le SCI 19 et de 23 à 25,8% dans le FD 20 . À l'instar des études antérieures, la prévalence du SCI et de la FD chez les patients atteints d'EDS se présentant aux cliniques GI 3.8 était significativement plus élevée et presque le double des moyennes nationales acceptées.

Cependant, contrairement à ces études antérieures $\frac{4.9}{2}$, notre étude montre que les FGID ne se produisaient pas plus fréquemment dans le sous-type EDS-HT par rapport aux autres sous-

types. Cependant, la prévalence de la plupart des FGID dans les MFS était similaire aux moyennes nationales connues des patients non EDS. Par rapport aux études évaluant une hypermobilité articulaire non diagnostiquée (HMJ) antérieure se présentant à une clinique GI ⁵, notre étude a également révélé une forte prévalence des FGID GI supérieurs, en particulier la dyspepsie fonctionnelle (en particulier la PPD). De plus, les symptômes de vomissements chroniques et de nausées étaient tout aussi élevés ⁵.

Le dysfonctionnement du plancher pelvien était également très répandu chez les deux sujets atteints de MFS ou d'EDS. Les taux nationaux de prévalence de l'incontinence urinaire ont été estimés à environ 49,5% chez les femmes et 15,1% chez les hommes ²¹, et l'incontinence fécale à environ 8,8% chez les femmes et 7,7% chez les hommes ²²; en comparaison, les patients atteints d'EDS ont révélé des taux plus élevés d'incontinence urinaire à 60% ainsi que d'incontinence fécale (19,2%).

Dans cette étude, nous montrons que la prévalence de ces symptômes du plancher pelvien est plus fréquente chez les patients atteints d'EDS et de MFS que celle rapportée dans la population générale, mais toutes les plaintes du plancher pelvien étaient significativement plus élevées chez les sujets EDS féminins et masculins par rapport aux MFS féminins et masculins. sujets. Une association antérieure entre l'hypermobilité et le dysfonctionnement du plancher pelvien a déjà été démontrée 16,23. L'étiologie commune peut être secondaire au tissu conjonctif et à l'interaction avec le plancher pelvien.

L'endométriose était de manière intéressante plus élevée dans la prévalence dans l'EDS par rapport à la MFS. Des études antérieures ont montré que l'endométriose nécessite une adhésion cellulaire, une prolifération et une invasion du tissu endométrial primaire. Nous postulons que la structure et la fonction anormales du collagène évidentes dans l'EDS, dans le cadre de facteurs de stress tels que l'hypoxie, peuvent conduire à une matrice extracellulaire altérée et compromise, à travers laquelle les cellules de l'endomètre peuvent plus facilement adhérer et envahir, conduisant ainsi à une augmentation de l'endométriose dans cette population. ²⁴

Malgré la force du taux de réponse dans cette population, l'étude présente plusieurs limites. Bien que le nombre absolu de répondants soit élevé, le nombre d'individus uniques disponibles pour répondre au questionnaire est inconnu en raison du grand chevauchement des membres dans les sociétés participantes.

Notre analyse d'étude ne dispose pas d'un groupe de contrôle. Cependant, les FGID EDS et MFS semblent être plus courants que les taux de prévalence nationaux. Notre population était principalement composée de femmes, dont les réponses peuvent fausser la prévalence des FGID et des troubles du plancher pelvien, car cela est plus fréquent chez les femmes que chez les hommes. Ethniquement, il s'agit d'une population majoritairement blanche. De plus, les critères de Rome III pour le diagnostic des FGID sont limités par un manque de spécificité. En raison de la nature d'une étude d'enquête, il s'agissait de diagnostics autodéclarés de troubles du tissu conjonctif ainsi que de symptomatologie autodéclarée sans information sur les examens antérieurs, les conditions comorbides ou les médicaments concomitants.

Comme pour toutes les enquêtes, il existe un potentiel de biais de sélection, en ce sens que les sujets potentiels qui ont rempli l'enquête peuvent être affectés de manière disproportionnée par les symptômes gastro-intestinaux par rapport à ceux qui n'ont pas répondu à l'enquête. Cependant, le biais serait également présent dans les groupes EDS et MFS, mais les groupes EDS présentent des maladies GI fonctionnelles significativement plus élevées que les MFS.

Malgré ces limites potentielles, cela reste l'une des plus grandes cohortes de sujets atteints de maladies du tissu conjonctif répondant aux questionnaires sur les symptômes gastrointestinaux et le diagnostic ou des médicaments concomitants.

Cette étude soutient les preuves de plus en plus nombreuses pour les FGID chez les personnes atteintes de maladies du tissu conjonctif, mais plus spécifiquement dans les EDS.

Le mécanisme d'action de cette relation n'est toujours pas clair.

À partir de cet article, le rôle potentiel du tissu conjonctif dysfonctionnel et son effet sur les caractéristiques mécaniques et de motilité du tractus gastro-intestinal restent encore inconnus.

Il existe une association de l'EDS avec un dysfonctionnement autonome et une hypotension orthostatique posturale (POTS) $\frac{25}{5}$.

Un lien possible entre le système nerveux entérique et les modifications de la motilité et de la sensation viscérale peut conduire à ces symptômes courants que nous avons classés comme des FGID.

Cliniquement, la population EDS peut être importante à identifier en raison des implications potentielles du traitement et des résultats à mesure que des mécanismes physiopathologiques uniques sont explorés.

En résumé, il s'agit de la plus grande population de non-patients atteints d'EDS et de MFS qui ont été évalués pour les FGID et les symptômes du plancher pelvien. Alors que la prévalence dans la MFS de certains FGID est élevée, la plupart sont similaires à la prévalence trouvée dans la population générale des États-Unis.

Les hommes et les femmes avec EDS étaient significativement plus susceptibles de souffrir de FGID que les hommes et les femmes avec MFS et la prévalence était plus élevée que dans la population générale. Les symptômes du plancher pelvien étaient courants chez les hommes et les femmes atteints d'EDS et de MFS. Cependant, dans l'ensemble, il était plus fréquent chez les femmes et les hommes atteints d'EDS que chez les MFS.

Matériel complémentaire

Tableau supplémentaire 1

Tableau supplémentaire 1. Comparaison de la prévalence des symptômes du plancher pelvien et des diagnostics dans l'EDS et la MFS par total (hommes et femmes), femmes uniquement et hommes uniquement.

	EDS	s vs Marfa	ans Les deux					EDS vs N	Iarfans
			sexes	EDS v	s Marfan	s Hommes			emmes
Fissure anale	860	123		34	36		825	87	
(%)	(47.7)	(20.5)	<.001	(30.9)	(15.4)	.001	(48.8)	(23.8)	<.001
Prolapsus									
rectal	296	36		11	8		285	28	
(%)	(16.4)	(6.0)	<.001	(10.0)	(3.4)	.020	(16.9)	(7.7)	<.001
Hémorroïdes	1068	255		59	94		1007	161	
(%)	(59.2)	(42.5)	<.001	(53.6)	(40.2)	.020	(59.6)	(44.0)	<.001
Incontinence									
urinaire	1082	233		37	49		1043	184	
(%)	(60.0)	(38.8)	<.001	(33.6)	(20.9)	.016	(61.7)	(50.3)	<.001
Urine									
d'annulation									
incomplète	1358	303		68	107		1289	196	
(%)	(75.3)	(50.5)	<.001	(61.8)	(45.7)	.006	(76.2)	(53.6)	<.001
endométriose	434	61		0	0		434	61	
(%)	(24.1)	(10.2)	<.001	(0.0)	(0.0)		(25.7)	(16.7)	<.001
Rectocele	258	22		0	0		258	22	
(%)	(14.3)	(3.7)	<.001	(0.0)	(0.0)		(15.3)	(6.0)	<.001
Prolapsus									
utérin	236	35		0	0		236	35	
(%)	(13.1)	(5.8)	<.001	(0.0)	(0.0)		(14.0)	(9.6)	.026
Incontinence									
fécale	346	67		22	22		323	45	
(%)	(19.2)	(11.2)	<.001	(20.0)	(9.4)	.009	(19.1)	(12.3)	.002
Blocage anal	799	171		32	43		765	128	
(%)	(44.3)	(28.5)	<.001	(29.1)	(18.4)	.035	(45.2)	(35.0)	<.001
Évacuation									
incomplète	1503	395	004	77	133	0.4	1424	262	004
(%)	(83.3)	(65.8)	<.001	(70.0)	(56.8)	.024	(84.2)	(71.6)	<.001
Suggestif de									
défécation									
fonctionnelle	1006	207		50			1000	1.45	
d/o	1086	207	.001	52	62	. 001	1032	145	. 001
(%)	(60.2)	(34.5)	<.001	(47.3)	(26.5)	<.001	(61.0)	(39.6)	<.001
Proctalgie	250	20		1.1	0		0.47	22	
chronique	258	32	<.001	11	9	028	247	23	< 001
(%) Proctalgia	(14.3)	(5.3)	<.001	(10.0)	(3.8)	.028	(14.6)	(6.3)	<.001
_	446	88		22	30		424	58	
Fugax			< 001			106			< 001
(%)	(24.7)	(14.7)	<.001	(20.0)	(12.8)	.106	(25.1)	(15.8)	<.001

Remerciements

Subvention: La recherche rapportée dans cette publication a été soutenue par les National Institutes of Health sous les numéros de prix R01AT00857303 et T32DK007760

Abréviations:

CVS syndrome de vomissement cyclique

EDS Syndrome d'Ehlers Danlos

EDS-

Syndrome d'Ehlers Danlos - hypermobilité

MFS Le syndrome de Marfan

FD Dyspepsie fonctionnelle

FGID Maladies gastro-intestinales fonctionnelles

SCI Syndrome du côlon irritable

QOL qualité de vie

Notes de bas de page

Divulgations: Aucun des auteurs n'a de conflit d'intérêts à divulguer

Aide à la rédaction: aucune

Les références

- 1. Switz DM. Ce que fait le gastro-entérologue toute la journée. Une enquête sur la pratique d'une société d'État . *Gastroenterology* 1976; 70 : 1048–50. [PubMed] [Google Scholar]
- 2. Fikree A, Aziz Q, Grahame R. Syndrome d'hypermobilité articulaire . *Rheum Dis Clin North Am* 2013; 39 : 419–30. [PubMed] [Google Scholar]
- 3. Zeitoun JD, Lefevre JH, de Parades V, et al. Symptômes digestifs fonctionnels et qualité de vie chez les patients atteints de syndromes d'Ehlers-Danlos: résultats d'une étude de cohorte nationale sur 134 patients . *PLoS One* 2013; 8 : e80321. [<u>Article gratuit de PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 4. Nelson AD, Mouchli MA, Valentin N, et al. Syndrome d'Ehlers Danlos et manifestations gastro-intestinales: une expérience de 20 ans à la Mayo Clinic . *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27 : 1657–66. [PubMed] [Google Scholar]
- 5. Fikree A, Aktar R, Grahame R et al. Les troubles fonctionnels gastro-intestinaux sont associés au syndrome d'hypermobilité articulaire en soins secondaires: une étude castémoins . *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27 : 569–79. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 6. Fikree A, Aktar R, Morris JK et al. L'association entre le type de syndrome d'Ehlers-Danlos-hypermobilité et les symptômes gastro-intestinaux chez les étudiants universitaires: une étude transversale . *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29 . [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 7. Farmer AD, Fikree A, Aziz Q. Aborder le rôle de confusion du syndrome d'hypermobilité articulaire et de l'implication gastro-intestinale dans le syndrome de tachycardie orthostatique posturale . *Clin Auton Res* 2014; 24 : 157–8. [PubMed] [Google Scholar]
- 8. Zarate N, Farmer AD, Grahame R, et al. Symptômes gastro-intestinaux inexpliqués et hypermobilité articulaire: le tissu conjonctif est-il le chaînon manquant? *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22 : 252 e78. [PubMed] [Google Scholar]
- 9. Fikree A, Grahame R, Aktar R et al. Une évaluation prospective du syndrome d'hypermobilité articulaire non diagnostiqué chez les patients présentant des symptômes gastro-

intestinaux . *Gastroentérologie clinique et hépatologie* 2014; 12 : 1680–1687.e2. [<u>PubMed</u>] [<u>Google</u> Scholar]

- 10. Holmes DF, Watson RB, Steinmann B et al. Syndrome d'Ehlers-Danlos type VIIB. La morphologie des fibrilles de collagène de type I formées in vivo et in vitro est déterminée par la conformation du N-propeptide retenu . *J Biol Chem* 1993; 268 : 15758–65. [PubMed] [Google Scholar]
- 11. NIH. Ehlers Danlos. *Genetics Home Reference (guide du consommateur en ligne)* . Bibliothèque nationale de médecine, 2016. [Google Scholar]
- 12. Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. Le classement international 2017 des syndromes d'Ehlers-Danlos . *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175 : 8–26. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 13. Grahame R, Bird HA, Child A. Les critères révisés (Brighton 1998) pour le diagnostic du syndrome d'hypermobilité articulaire bénigne (BJHS) . *J. Rheumatol* 2000; 27 : 1777–9. [PubMed] [Google Scholar]
- 14. Castori M, Camerota F, Celletti C et al. Syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobilité et excès de femelles atteintes: mécanismes et perspectives possibles . *Am J Med Genet A* 2010; 152a : 2406–8. [PubMed] [Google Scholar]
- 15. Syndrome de Marfans de référence génétique à domicile . 2017.
- 16. Carley ME, Schaffer J. Incontinence urinaire et prolapsus des organes pelviens chez les femmes atteintes du syndrome de Marfan ou Ehlers Danlos . *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182 : 1021–3. [PubMed] [Google Scholar]
- 17. Arunkalaivanan AS, Morrison A, Jha S et al. Prévalence de l'incontinence urinaire et fécale chez les femmes membres de l'Association du syndrome d'hypermobilité (HMSA) . *J Obstet Gynaecol* 2009; 29 : 126–8. [PubMed] [Google Scholar]
- 18. Mesure de CfDCaPC, qualité hdPaoh-r, Prévention . olACfDCa.
- 19. Hungin AP, Chang L., Locke GR et al. Syndrome du côlon irritable aux États-Unis: prévalence, modèles de symptômes et impact . *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21 : 1365–75. [<u>PubMed</u>] [<u>Google</u> Scholar]
- 20. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD et al. Sous-groupes de dyspepsie et de dyspepsie: une étude basée sur la population . *Gastroenterology* 1992; 102 : 1259–68. [PubMed] [Google Scholar]
- 21. Markland AD, Richter HE, Fwu CW et al. Prévalence et tendances de l'incontinence urinaire chez les adultes aux États-Unis, 2001 à 2008. *J Urol* 2011; 186: 589–93. [<u>Article gratuit de PMC</u>] [PubMed] [Google Scholar]
- 22. Whitehead WE, Borrud L, Goode PS et al. Incontinence fécale chez les adultes américains: épidémiologie et facteurs de risque . *Gastroenterology* 2009; 137 : 512–7, 517.e1–2. [<u>Article gratuit de PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 23. Lammers K, Lince SL, Spath MA, et al. Prolapsus des organes pelviens et troubles associés au collagène. *Int Urogynecol J* 2012; 23: 313–9. [<u>Article gratuit de PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>] 24. Adachi M, Nasu K, Tsuno A et al. L'attachement aux matrices extracellulaires est amélioré dans les cellules stromales endométriosiques humaines: un mécanisme possible sous-tendant la pathogenèse de l'endométriose. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 155: 85–8. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>] 25. Wallman D, Weinberg J, Hohler AD. Syndrome d'Ehlers-Danlos et syndrome de tachycardie posturale: une étude relationnelle. *J Neurol Sci* 2014; 340: 99-102. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]

Lien vers l'article :

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6642856/

Informations sur l' auteur Informations sur les droits d'auteur et la licence Avis de non-responsabilité

La version finale éditée par l'éditeur de cet article est disponible à <u>J Clin Gastroenterol</u> Voir d'autres articles dans PMC qui <u>citent</u> l'article publié.

<u>J Clin Gastroenterol.</u> Manuscrit de l'auteur; disponible dans PMC 2020 Oct 1.

Publié sous la forme finale modifiée comme: <u>J Clin Gastroenterol. 2019 Oct; 53 (9): 653–659.</u>

 $\ \ \, \text{doi:}\ \, \underline{10.1097\,/\,\text{MCG}.00000000000001173}$

PMCID: PMC6642856

NIHMSID: NIHMS1516851

PMID: <u>30672816</u>