

La pH-impédancemétrie œsophagienne des 24 heures

Nouvel outil diagnostique du reflux en ORL

F. BOBIN

Service ORL, Polyclinique de Poitiers

Comment réaliser la pH-impédancemétrie et pour quoi faire ? Cette mise au point présente les caractéristiques de ce nouvel outil diagnostique dans le reflux gastro-œsophagien à disposition des ORL et sa mise en pratique dans quelques cas cliniques.

Actuellement la pH-impédancemétrie œsophagienne (pHi) des 24 heures est le seul examen qui permet d'appréhender le reflux gastro-œsophagien (RGO) dans ses différents aspects, tant cliniques avec ses manifestations digestives et extradigestives⁽¹⁾, que physico-chimiques avec ses composants acides et peu acides, liquides et gazeux. Jusque-là réservée aux gastro-entérologues pratiquant les explorations fonctionnelles digestives, la pHi peut être pratiquée par les ORL, sous réserve d'une formation technique et clinique à cet examen, dont l'interprétation des tracés est facilitée par la qualité des logiciels d'analyse mis à disposition.

POURQUOI LA PHI ?

Le RGO, maladie la plus répandue de l'appareil digestif, est un phénomène physiologique lié au fonctionnement du tube digestif, mais il devient de plus en plus fréquemment pathologique, touchant comme une véritable épidémie 40 % de la population des pays développés, en rapport probablement avec leur comportement alimentaire⁽²⁾. Les publications sur le RGO sont également « épidémiques », plus de 1 200 par an⁽³⁾, avec deux points de vue, celui des gastro-entérologues pour le RGO proprement dit et celui des ORL pour les manifestations extradigestives du RGO, allant jusqu'à différencier le reflux pharyngolaryngé (LPR pour les auteurs anglo-saxons) du RGO (GERD).

Anatomiquement, l'étanchéité de l'orifice hiatal est assurée par le sphincter inférieur de l'œsophage (SIO), simple épaissement de la couche musculaire lisse œsophagienne, développé sur une hauteur de 4 cm, mais sans véritable individualité anatomique, associé au ligament phrénœsophagien qui le solidarise à l'orifice hiatal du diaphragme⁽⁴⁾.

La hernie hiatale par glissement, la plus fréquente, se caractérise par une ascension de l'œsophage abdominal dans le thorax entraînant une élongation du ligament phrénœsophagien qui diminue son pouvoir de contention et favorise le RGO.

À l'inverse, le RGO pourrait causer, par des phénomènes inflammatoires chroniques, la rétraction de l'œsophage et l'ascension du cardia, et favoriser la hernie hiatale. La hernie hiatale par roulement, moins fréquente conserve l'angle de His et génère moins de RGO.

Plusieurs facteurs favorisent le reflux : dilatation de l'estomac par les aliments ou les gaz déglutis, ralentissement de sa vidange, dysfonction du sphincter pylorique, mais le mécanisme principal est représenté par la relaxation transitoire du SIO (RT-SIO)⁽⁵⁾.

La RT-SIO, nécessaire à la déglutition des aliments, est physiologique lorsqu'elle dure moins de 8 secondes, et devient pathologique au-delà.

Il s'agit d'un mécanisme actif sous la dépendance d'un réflexe vagovagual empruntant les voies parasympathiques du nerf pneumo-

gastrique, et non d'un simple phénomène passif de dilatation ou de relâchement musculaire.

La voie afférente du réflexe part des récepteurs sensoriels gastriques et pharyngés, suit le trajet du nerf pneumogastrique jusqu'au noyau du faisceau solitaire, puis repart du noyau moteur dorsal du vague vers l'effecteur moteur du SIO, avec plusieurs neuromédiateurs, GABA (action connue du baclofène), et sérotonine (plus récemment identifiée).

Les noyaux du nerf pneumogastrique situés dans le plancher du 4^e ventricule s'organisent en une véritable tonotopie. Ils reçoivent et intègrent des afférences du tube digestif, du système nerveux autonome (stress) et du cortex.

Le contenu de l'estomac est malaxé dans sa partie inférieure, mais il stagne dans sa partie supérieure (fundus), réalisant une poche acide (*acid pocket*) dont le surnageant, au contact de l'orifice hiatal va pouvoir refluer lors des RT-SIO⁽⁶⁾.

Le contenu gastrique est une véritable soupe composée des sécrétions de la muqueuse gastrique, en

premier lieu acide chlorhydrique et pepsinogène, rapidement transformé en pepsine, mais aussi de sécrétions biliaires qui refluent dans l'estomac par le sphincter pylorique, sels biliaires et bicarbonates qui tamponnent l'acidité⁽⁷⁾.

Le reflux biliaire, souvent mal connu, est mis en évidence en fibroscopie digestive par la stagnation de bile dans l'estomac et peut être mesuré objectivement par Bilitec 2000[®], exploration peu répandue en pratique courante.

Le reflux est exploré couramment en clinique par la pH-métrie œsophagienne, filaire ou par capsule Bravo[®], par la pH-impédancemétrie œsophagienne (pHi) et par la manométrie œsophagienne⁽⁸⁾.

La manométrie étudie la dynamique de l'œsophage et enregistre les phénomènes moteurs du SSO, de l'œsophage et du SIO, qu'elle soit conventionnelle : avec 4 à 6 capteurs perfusés, ou en haute résolution avec plus de capteurs et une représentation topographique par code couleur⁽⁹⁾.

La pH-métrie objective les reflux acides liquides suivant des critères précis : le pourcentage de temps passé en 24 heures sous pH 4, nombre de reflux et de reflux longs (> 5 min), durée du reflux le plus long, score de DeMeester, mais elle n'identifie pas les reflux non acides ou gazeux.

COMMENT SE DÉROULE UNE PHI ?

Matériel

La pHi associe sur la même sonde une pH-métrie avec deux électrodes et une impédancemétrie, suivant les travaux de J. Silny (1991)⁽¹⁰⁾ et leur première application clinique en 2001⁽¹¹⁾.

L'impédance ou résistance au courant électrique entre deux électrodes sous tension, est mesurée en permanence. Elle est faible en cas de présence de

liquide, on parle de chute d'impédance. Elle est au contraire forte s'il y a du gaz ou peu de liquide. Les chutes d'impédance successives, enregistrées par la série de capteurs disposés sur la sonde et couplés deux à deux, réalisent un véritable train d'ondes lors du passage d'un bolus liquidien dans l'œsophage, qu'il soit descendant en cas de déglutition ou ascendant en cas de reflux.

Le passage de gaz, ascendant ou descendant, est également objectif par un train d'onde, mais avec des augmentations d'impédances successives.

Les boîtiers enregistreurs, les logiciels d'exploitation et les sondes sont commercialisés par trois principaux fabricants : Sandhill Scientific (boîtier ZepHr Comfor[®] et sondes Tec LPR[®]), MMS (boîtier Ohmega[®]) et Medtronic (boîtier Digitrapper[®] pH-Z[®] et sondes Versaflex Z[®], développés à l'origine par Given Imaging puis Covidien) (figure 1).

Pratique

Le patient doit être informé du but de l'examen, de son déroulement, avec si besoin des photos explicatives, des difficultés et incidents possibles et de sa prise en charge financière par l'Assurance maladie (sous le code HEQD002).

Un examen ORL est réalisé comprenant une fibroscopie nasopharyngée.

• L'examen

Le matin, après un petit-déjeuner léger, la sonde est introduite par voie nasale, sous anesthésie locale, parfois difficile du fait de l'anatomie des fosses nasales et du cavum, ou de réflexes nauséeux, d'une toux ou de vomissements parfois incoercibles, puis la sonde est fixée à l'orifice narinair (figure 2). La sonde est connectée au boîtier enregistreur dont le fonctionnement est expliqué au patient, avec ses quatre boutons : prise de traitement, repas, coucher, marqueur d'événements. Il est conseillé d'avoir une activité et une alimentation les plus habituelles possibles, mais un arrêt de travail de 24 heures est souvent nécessaire. La sonde est parfois mal tolérée et peut être retirée avant la fin de l'examen. La gêne qu'elle entraîne est le plus souvent bien acceptée, sous réserve d'une bonne préparation et de la motivation du patient. La sonde est retirée 24 heures plus tard, le lendemain matin, le boîtier est connecté à l'ordinateur PC et le fichier d'enregistrement est chargé sur le logiciel Accuview[®].

• Les résultats

Le tracé peut être lu devant le patient, qui pourra préciser certains événements enregistrés, les prises alimentaires, surtout hors des repas. Ce tracé présentera très concrètement la pathologie du reflux (figure 3). Le compte rendu semi-automatique est édité, complété par les conclusions et les propositions thérapeutiques.

Conditions

La pHi peut être réalisée soit sans traitement par IPP (inhibiteur de la pompe à protons), dans un but diagnostique du reflux, soit avec un traitement



Figure 1. Sonde de pHi de type 15 cm, 8 rings. Les deux électrodes de pHmétrie sont distantes de 15 cm.



Figure 2. Sonde et boîtier enregistreur de pHi en place.

POINTS FORTS

- Une toux chronique résistante aux IPP doit faire rechercher des antécédents de cholécystectomie dans l'hypothèse d'un reflux biliaire.
- La pHi est indiquée dans l'asthme mal contrôlé nocturne.
- Un reflux acide peut être découvert en cas d'échec de la chirurgie endo-nasale.
- L'acidification isolée du haut œsophage, parfois constatée dans l'halitose, peut être d'origine buccale.

pour comprendre les raisons de son insuccès : reflux non acide et/ou reflux acide mal contrôlé, voire absence de reflux. Pour la pathologie ORL, la sonde est placée assez haute avec le capteur pHmétrique proximal mis en place dans le

pharynx ou le haut de l'œsophage et le capteur distal dans le bas de l'œsophage. Pour le RGO classique, la sonde est plus distale, avec le capteur supérieur placé dans le bas œsophage et le capteur inférieur dans l'estomac.

Des définitions ont été établies

Un reflux est dit liquide lorsque l'impédance diminue de plus de 50 % ; il est gazeux lorsqu'elle augmente de plus de 50 % ; acide lorsque le pH est < 4-, peu acide entre 4 et 7, et alcalin > 7. L'étude franco-belge de 2005 chez 72 sujets sains a établi le nombre total normal de reflux à 44 par 24 heures, dont 59 % acides, 38 % peu acides, 10 % alcalins, 52 % liquides, 48 % mixtes gazeux et liquides.

Certains auteurs ont souligné que le consensus international sur les valeurs normales de l'impédancemétrie œsophagienne était moins bien établi que pour la pHmétrie, aussi les relations temporelles entre les anomalies constatées lors de l'impédance-

métrie et les manifestations cliniques supposées du reflux, dites associations symptomatiques, doivent être analysées avec le plus de précision possible, en s'aidant de l'interrogatoire du patient, du journal qu'il tient pendant les 24 heures de l'examen, et du marqueur d'événements du boîtier enregistreur.

POURQUOI FAIRE LA PHI ? PRINCIPALES INDICATIONS

La classification de Montréal de 2006⁽¹²⁾ distingue les manifestations œsophagiennes du reflux qui intéressent le gastro-entérologue, et les manifestations extra-œsophagiennes qui concernent l'ORL ou le pneumologue, dont certaines sont

établies (toux, asthme, laryngite, pathologie bucco-dentaire) et d'autres probables (pharyngite, sinusite chronique, fibrose pulmonaire idiopathique, otites récidivantes)⁽¹³⁾.

La première description de manifestation ORL du reflux, l'ulcère de contact du larynx, a été publiée en 1968, puis la laryngomalacie en 1984, les érosions dentaires en 1995, et la toux chronique en 1993⁽¹⁴⁾.

Toux chronique

La toux chronique (se manifestant depuis plus de 8 semaines, chez un patient non fumeur, sans traitement par IEC, avec radiographie du thorax normale) est fréquemment liée au reflux, ►►

OPA PRATIQUE

Édité par L.E.N. MÉDICAL
56 boulevard de la Mission Marchand
CS 50062
92418 Courbevoie cedex
Tél. : 01 47 55 31 31
info@len-medical.fr

Conseil scientifique

Pr C. Frèche (fondateur),
Pr J. Rochemaure (fondateur),
Pr B. Frachet, Pr E.-N. Garabédian,
Pr J.-M. Klossek, Pr G. Nouvet,
Pr G. Pauli, Pr A.-B. Tonnel

Conseil éditorial

Dr M. Ballester, Pr P. Demoly,
Dr V. Deschamps, Dr M. Erminy,
Dr F. Lavaud, Dr J. Quieffin,
Dr F. Marmouz, Dr A. Sonnevile

Comité de lecture

Pr F. de Blay, Pr G. Huchon,
Pr Tran Ba Huy, Pr D. Vervloet

Rédacteur en chef

Dr F. Lavaud

Rédacteur en chef adjoint

Dr A. Londero

Directeur de la publication

Dr L. Elgozi

Pour joindre directement
votre correspondant, veuillez composer
le 01 47 55 31 suivi des deux chiffres
entre parenthèses.
L.E.N. MÉDICAL

Président

L. Elgozi (26)

Directeur général

S. Elghozi (95)

Directeur des rédactions

G. Gertner (64)

Directeur financier

S. Serron (14)

Direction des rédactions

M. Deker, G. Lambert (15)

Secrétariat de rédaction

V. Géli-Orfila (70), J. Miart (67),
J. Quesnel (25)

Directrices de publicité

P. Gerbault (48), D. Barbey (10)

Assistées de

P. Koralewski (43) (exécution)

Chef de fabrication

M. Da Silva (40)

Abonnement

www.opa-pratique.com

Pour tout renseignement :

www.mon-abonnement.info

Maquette

Telliez Communication, Compiègne
Tél. : 03 44 20 21 50

OPA Pratique est adhérent à la FNIM.

ASTHME PERSISTANT MODÉRÉ À SÉVÈRE À PARTIR DE 12 ANS



flutiform®

propionate de fluticasone + fumarate de formotérol
suspension pour inhalation en flacon pressurisé



PARLONS
BIEN
PARLONS
SPRAY

Traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée : Chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur β_2 -agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande » - Ou - Chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par β_2 -agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

* Pour une information complète, se reporter à la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

▲ Au cœur de l'humain © FLUTIFORM est une marque enregistrée de Jagotec.

16RES006 - Avril 2016 - Visa n° 16/04/64789302/PM/004

mundi pharma respiratoire

THINK HUMAN® www.mundipharma.fr

► La pH-impédancemétrie œsophagienne des 24 heures

Nouvel outil diagnostique du reflux en ORL

► SUITE DE LA PAGE 13

par un mécanisme direct d'aspiration du liquide du reflux dans l'arbre trachéo-bronchique et indirect par réflexe vago-vagal empruntant les voies afférentes et efférentes du nerf vague⁽¹⁵⁾. Au total, 86% des toux chroniques ainsi définies seraient liées au reflux⁽¹⁶⁾, mais le test thérapeutique par IPP à forte dose est d'efficacité inconstante et une pHi est alors indiquée, réalisée de préférence sous IPP, de façon à objectiver un reflux acide résiduel et surtout un reflux non acide, corrélé à la toux grâce au marqueur d'événements. La toux chronique résistante aux IPP est fréquemment corrélée chez le patient cholecystectomisé à un reflux biliaire, objectivé comme non acide par la pHi, car la vésicule biliaire ne sert plus de réservoir à la bile qui est secrétée en permanence et reflue au niveau du pylore et de la cavité gastrique. Pendant la durée de l'examen, la toux peut être paradoxalement améliorée, voire disparaître comme si l'on bloquait un arc réflexe qui pérennisait la toux.

Asthme

Les causes de l'hyperréactivité bronchique de l'asthme sont diverses: allergie, effort, infection respiratoire, agents irritants, parmi lesquelles le reflux est fréquent (71%) mais difficile à corréler, car la crise d'asthme est moins bien individualisée qu'un phénomène de toux⁽¹⁷⁾. Le traitement par IPP d'épreuve et la pHmétrie étant décevants, la pHi peut être proposée dans l'asthme mal contrôlé, surtout nocturne.

Dysphonie

Le reflux est fréquemment évoqué en cas d'enrouement ou de dysphonie sans lésion laryngée véritablement explicative, comme l'a montré une enquête auprès d'ORL nord-américains, qui proposent d'associer à la prise en charge pho-

niatrique celle du reflux par IPP à forte dose en première ou en deuxième intention⁽¹⁸⁾. Une corrélation objective entre le reflux et les lésions laryngées a pu être proposée par P.C. Belafsky et coll.⁽¹⁹⁾, « reflux syndrom index » et « reflux finding score », mais l'éventail des lésions observées n'est pas spécifique, à l'exception de l'érythème laryngé postérieur, lui-même peu sensible. Le traitement par IPP n'est pas beaucoup plus efficace que le placebo dans les études contrôlées, soulignant la forte composante fonctionnelle des dysphonies, mais la pHi permettrait une prise en charge moins empirique du reflux.

Brûlures pharyngées

Le reflux pharyngo-laryngé est fréquemment évoqué lors de phénomènes inflammatoires et douloureux du pharynx, mais le test thérapeutique par IPP peut décevoir avec un fort effet placebo. Dans ce cas, la pHi peut objectiver le reflux pharyngé, acide résiduel le plus souvent, grâce à ses électrodes proximales.

Globus pharyngé

Il est lié à une hypertonie du sphincter supérieur de l'œsophage et peut être associé à un reflux acide⁽²⁰⁾, parfois sensible aux IPP. Seule la pHi avec ses électrodes proximales peut l'objectiver.

Sinusite chronique

La sinusite chronique et le reflux sont deux pathologies fréquentes dont l'association peut être fortuite, mais la présence de pepsine recueillie par lavage nasal peut les corréler, de même que la pHmétrie⁽²¹⁾. Par ailleurs, la persistance d'une inflammation naso-sinusienne après chirurgie endo-nasale bien conduite peut faire évoquer un reflux, dont le caractère acide est fréquemment objectivé par la pHi.

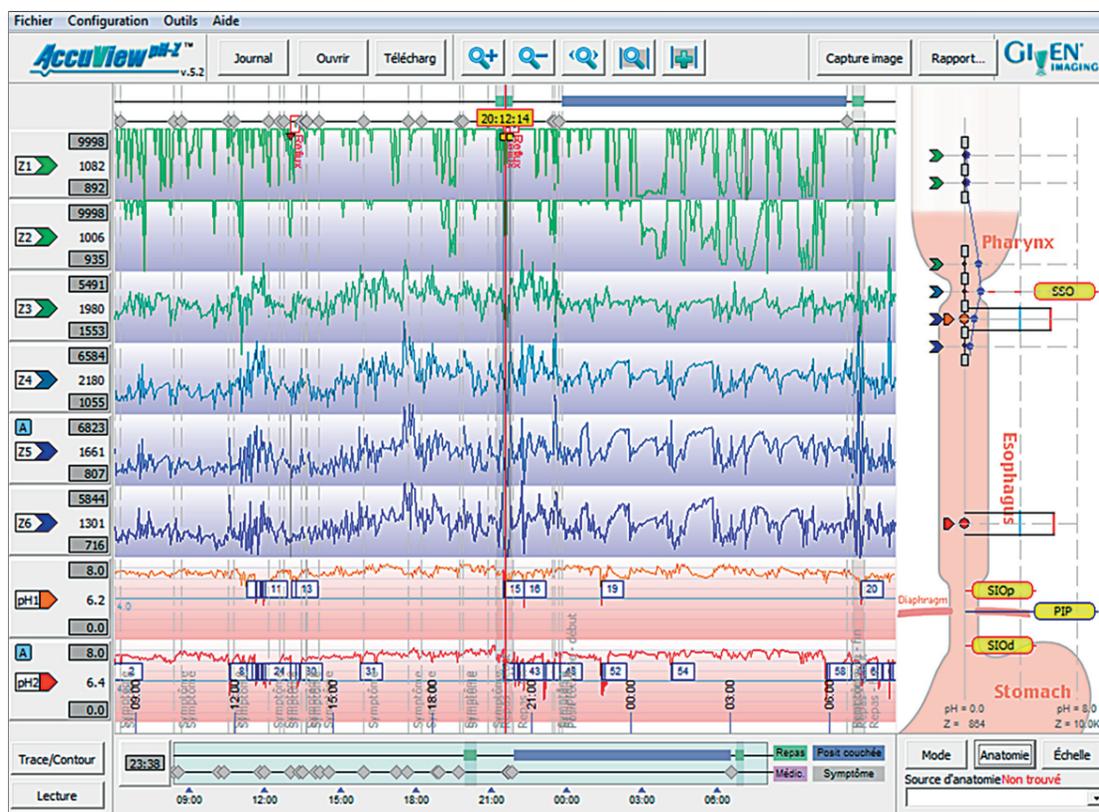


Figure 3. Exemple de tracés de pHi.

Pathologies bucco-dentaires

Le reflux est responsable d'érosions dentaires antérieures, d'usure de l'émail, de jaunissement des dents, malgré le rôle protecteur de la salive⁽²³⁾. L'halitose, en l'absence de pathologie buccale ou pharyngée explicative, peut être liée au reflux et la pHi est indiquée chez des patients handicapés socialement. Lors de cet examen, l'acidité paraît parfois « suspendue » au niveau pharyngé ou œsophagien proximal, sans atteinte de l'œsophage distal, faisant alors évoquer une origine buccale de l'acidification.

EN CONCLUSION

La pHi ouvre une nouvelle opportunité aux ORL pour la prise en charge étayée des manifestations du reflux, gastro-œsophagiennes et surtout pharyngo-laryngées, avec un examen assez bien toléré, pris en charge par l'Assurance maladie, et qui évite de prescrire des IPP à l'aveugle, voire à contre-emploi en cas de reflux biliaire. ●

POUR SE PERFECTIONNER

L'apprentissage pratique de la pHi est proposée aux ORL et aux autres spécialistes intéressés par un enseignement en immersion clinique à l'Institut des maladies de l'appareil digestif (IMAD) du CHU de Nantes, organisé par le Pr Bruley des Varannes et le Dr F. Bobin (auteur de cet article) et par l'échange de pratiques au sein du club « Philo » (pHi pour l'ORL).

- Pr S. Bruley des Varannes (gastro-entérologue) et Dr F. Bobin (ORL) : Dr_Bobin@polycliniquepoitiers.fr
- Clinical immersion, pH-impédancemétrie des 24 heures en ORL, IMAD (CHU de Nantes, organisé par Medtronic SAS France) : fabrice.darcy@medtronic.com

Références

- Blanchet C, Mondain M. Manifestations oto-rhino-laryngologiques du reflux gastro-œsophagien. *EMC (ORL)* 2010 ; 20-822-A-10.
- Dent J et al. Epidemiology of Gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005 ; 54 : 710-7.
- Source PubMed.
- Lipan MJ et al. Anatomy of reflux: a growing health problem affecting structures of the head and neck. *Anat Rec* 2006 ; 261-70.
- Zerbib F, Bruley des Varannes S. Les relaxations transitoires du sphincter inférieur de l'œsophage. *Hepato-Gastro et Oncologie digestive* 1997 ; 4(4) : 287-93.
- Beaumont H et al. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut* 2010 ; 59(4) : 441-51.
- Pearson JP et al. Review article: nature and properties of gastro-oesophageal and extra-oesophageal refluxate. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 ; 33 : 1-71.
- Zerbib F, Dapoigny M. Les explorations fonctionnelles digestives. Masson éd. 2010, 194 p.
- Gauthier C et al. Explorations de l'œsophage de l'adulte. *EMC (ORL)* 2015 ; 10(3) : 1-10.
- Silny J. Intraluminal Multiple Electric Impedance Procedure for Measurement of Gastrointestinal Motility. *J of Gastrointestinal Motility* 1991 ; 3(3) : 151-62.
- Sifrim D et al. Acid, Non acid and Gas Reflux in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease During Ambulatory 24-Hour pH-Impedance Recording. *Gastroenterology* 2001 ; 120 ; 1588-98.
- Vakil N et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006 ; 120 : 1900-20.
- Vaezi éd MF. Extraesophageal reflux. *Plural Publishing* 2009, 217 p.
- Lipan. Symptoms and conditions associated with laryngopharyngeal reflux grouped by anatomic site. *The Anat Rec part B* 2006 ; 289 B (6) : 261-70.
- Smyth JA et al. The oesophagus and cough: laryngo-pharyngeal reflux, microaspiration and vagal reflexes. *Cough* 2013 ; 9(12).
- Yuksel ES et al. New developments in extraesophageal reflux disease. *Gastro and Hepatology* 2012 ; 8(9) ; 590-9.
- Bruley des Varannes S. Respiratory manifestations of GERD. In: Extra-digestive GERD: What's next? *Parma* 2015 ; 60-4.
- Russell JL. LPRD ? Univ of Texas, Grand Round Presentations nov 26 ; 2013
- Belafsky PC et al. The validity and reliability of the Reflux Finding Score (RFS). *Laryngoscope* 2001 ; 111 (8) ; 1313-7.
- Kortekue S et al. Review article: Management of globus pharyngeus. *Int J Otolaryngology* 2013.
- Ozmen S. Nasal pepsin assay and pH monitoring in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2008 ; 118(5) : 890-4.
- Delgado JM. Direct nasopharyngeal reflux of gastric acid is a contributing factor in refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2005 ; 115(6) ; 946-57.
- Baron RP et al. Érosion dentaire et reflux gastro-œsophagien pathologique. *J Can Dent Assoc* 2003 ; 69(2) ; 84-91.

Conflits d'intérêts en relation avec cet article : collaboration au cours des 3 dernières années avec Medtronic SAS France.

AGENDA

ISAF 2016
International Severe Asthma Forum

17-19 novembre 2016
à Manchester
(Royaume-Uni)

Plus d'informations :
www.eaaci-isaf.org

Rencontres francophones d'allergologie moléculaire (RFAM-3)
organisées par le groupe allergènes moléculaires de la Société française d'allergologie

26-27 novembre 2016
à Paris

Programme et inscription :
rfam.fr

8^e édition du Somnoforum
« Traitement du SAHOS par orthèse d'avancée mandibulaire chez l'adulte et chez l'enfant »

9-10 décembre 2016
à Lisbonne (Portugal)

Programme et ateliers :
www.somnoforum.com

2^e édition des Ateliers Toulousains ORL du Sommeil (ATOS 2017)

17 et 18 mars 2017
à Toulouse

Préprogramme en ligne :
www.ateliersordusommeil.fr

SERIN 2017
Symposium on Experimental Rhinology and Immunology of the Nose

du 30 mars au 1^{er} avril 2017
à Düsseldorf (Allemagne)

Plus d'informations :
www.eaaci.org/serin2017

Skin Allergy Meeting (SAM)

du 27 au 29 avril 2017
à Zurich (Suisse)

Plus d'informations :
www.eaaci.org/sam2017

