



HAL
open science

Traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) dans l'asthme

C. Launois, P. Mulette, J. Ancel, S. Dury, J. Hagenburg, F. Lebargy, V. Dormoy, G. Deslee, J.-M. Perotin

► **To cite this version:**

C. Launois, P. Mulette, J. Ancel, S. Dury, J. Hagenburg, et al.. Traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) dans l'asthme. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2021, 10.1016/j.rmr.2021.04.013 . hal-03246303

HAL Id: hal-03246303

<https://hal.univ-reims.fr/hal-03246303>

Submitted on 4 Jun 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

1 Titre : Traitement du RGO dans l'asthme

2

3 Auteurs : Claire LAUNOIS¹, Pauline MULETTE¹, Julien ANCEL¹, Sandra DURY^{1,2}, Jean HAGENBURG¹,
4 François LEBARGY^{1,2}, Valérien DORMOY³, Gaëtan DESLEE^{1,3}, Jeanne-Marie PEROTIN^{1,3}

5

6 Affiliations :

7 1. Service des Maladies Respiratoires, CHU de Reims, 51092 Reims, France

8 2. EA 4683, Université de Reims Champagne-Ardenne, 51092 Reims, France

9 3. Inserm UMR-S 1250, P3Cell, Université de Reims Champagne-Ardenne, 51092 Reims, France

10

11 Contributions à l'étude :

12 - Conception et mise au point de l'étude : CL, JMP

13 - Analyse et interprétation : CL, JMP

14 - Ecriture de l'article ou analyse critique amenant des modifications significatives au contenu
15 intellectuel : CL, PM, JA, SD, JH, FL, VD, GD, JMP

16 - Approbation finale de la version soumise après relecture critique : CL, PM, JA, SD, JH, FL, VD,
17 GD, JMP

18

19 Auteur correspondant : Professeur Jeanne-Marie PEROTIN, Service des Maladies Respiratoires, CHU
20 de Reims, 45 Rue Cognacq Jay, 51092 Reims Cedex

21

22 Conflits d'intérêt : Aucun

23 Résumé

24

25 Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est une des pathologies les plus fréquemment associées à l'asthme,
26 avec un impact sur le contrôle et la qualité de vie des patients. Le traitement du RGO repose sur des
27 mesures hygiéno-diététiques, un traitement médicamenteux anti-acide et, dans certains cas, une prise
28 en charge chirurgicale par fundoplicature.

29 Si l'impact de mesures hygiéno-diététiques seules sur l'asthme n'a pas été étudié, l'efficacité d'un
30 traitement par inhibiteurs de la pompe à protons sur le contrôle de l'asthme, le débit expiratoire de
31 pointe ou la qualité de vie a été analysée dans plusieurs essais randomisés contrôlés, détaillés dans
32 cette revue. Les données d'efficacité de la prise en charge chirurgicale reposent principalement sur
33 des études observationnelles rétrospectives ou prospectives, également détaillées.

34 Devant l'impact limité du traitement du RGO dans l'asthme, les recommandations actuelles sont de
35 limiter un traitement médical du RGO aux asthmes associés à un RGO symptomatique. Il n'existe pas
36 actuellement de données suffisantes pour recommander un traitement chirurgical du RGO pour
37 l'indication spécifique de l'asthme.

38

39 Mots-clés : Asthme, Reflux gastro-œsophagien, Inhibiteur de la pompe à protons, Fundoplicature.

40

41 Abstract

42 Gastro-oesophageal reflux disease (GORD) is one of the most frequent conditions associated with
43 asthma. GORD has an impact on asthma control and quality of life of asthmatic patients. Its treatment
44 relies on lifestyle modifications, anti-acidic medical treatment with proton pump inhibitors (PPI)
45 and/or surgical management by fundoplication in some indications.

46 The impact of lifestyle modifications has not been analysed on asthma outcomes on their own. Several
47 randomised controlled trials assessed the efficacy of PPI on asthma control, peak expiratory flow
48 and/or quality of life. The impact of fundoplication in asthma has mainly been analysed in retrospective
49 or prospective observational studies.

50 This review highlights a limited impact of GORD treatment on asthma control. Current guidelines are
51 to restrict GORD treatment in asthma to asthmatic patients with actual symptomatic GORD. Given the
52 lack of controlled studies, the place of surgical management of GORD in asthma is currently not
53 defined.

54

55 Key words: Asthma, Gastroesophageal reflux disease, Proton pump inhibitor, Fundoplication

56

57 **Introduction**

58

59 L'asthme est une pathologie inflammatoire chronique caractérisée par un remodelage des voies
60 aériennes et dont la pathophysiologie, complexe, n'est pas entièrement connue (1). L'asthme
61 concerne 7 à 10% de la population en France, environ 30 millions de personnes en Europe (2). Son
62 impact socio-économique est important avec une altération de la qualité de vie, un retentissement sur
63 l'activité scolaire ou professionnelle et des exacerbations potentiellement graves (1, 3), qui sont à
64 l'origine de 500 000 hospitalisations et 15 000 décès chaque année en Europe. Malgré des progrès
65 récents, la prise en charge de l'asthme reste difficile, notamment en raison de facteurs comme le reflux
66 gastro-œsophagien (RGO).

67 Plusieurs études cliniques ont montré une association entre le RGO et l'asthme (4-8). Le RGO est une
68 affection exposant de façon chronique l'œsophage à la présence d'acide, de pepsine et parfois de sels
69 biliaires ; il peut être objectivé par une exposition acide œsophagienne pathologique lors d'une pH-
70 métrie. La prévalence du RGO dans la population asthmatique varie selon les études de 30 à 80% en
71 fonction de la population étudiée et des critères diagnostiques de RGO (8). Un RGO symptomatique
72 est associé à un moins bon contrôle de l'asthme, une altération de la qualité de vie (9) et un risque
73 accru d'exacerbation (10).

74 Différents mécanismes d'impact du RGO dans l'asthme ont été proposés (11). Ainsi, un réflexe vagal,
75 entraînant une bronchoconstriction, pourrait être causé par une exposition directe au reflux du tiers
76 distal de l'œsophage. Par ailleurs, un reflux acide peut induire des stimuli lésionnels ou douloureux,
77 déclenchant un réflexe axonal induisant une vasodilatation avec une extravasation plasmatique, une
78 augmentation de la sécrétion de mucus, une contraction des muscles lisses, une activation et un
79 recrutement de cellules inflammatoires (11). Enfin, un mécanisme de microaspiration induisant
80 directement une inflammation des voies aériennes a été proposé comme facteur d'aggravation de
81 l'asthme. On ne sait pas avec certitude si et dans quelle mesure les composants du liquide gastrique
82 pénètrent dans les poumons chez les sujets atteints de RGO (12). Toutefois, des études récentes ont

83 montré que le RGO clinique était associé à des modifications du microenvironnement épithélial (13)
84 et du profil d'expression génique de l'épithélium bronchique de patients asthmatiques sévères (14),
85 suggérant un impact direct du RGO sur l'épithélium bronchique.

86

87 **Méthodologie de sélection des travaux analysés**

88 La recherche des essais thérapeutiques présentés dans cette revue a été réalisée à partir de MEDLINE,
89 avec les mots clés « Gastroesophageal reflux disease » et « Asthma » (MeSH Major topics), ainsi que
90 « Randomised Control Trial », « Proton pump inhibitor », « Surgical management » et
91 « Fundoplication ».

92

93 **Principes de la prise en charge du RGO**

94 La prise en charge d'un RGO suspecté repose sur la combinaison de mesures hygiéno-diététiques, de
95 tests diagnostiques, d'un traitement pharmacologique voire de chirurgie.

96 L'indication de la réalisation de tests diagnostiques est évaluée en fonction de l'historique des
97 traitements, de l'évaluation du risque et des symptômes. De façon générale, en cas de symptômes
98 typiques (pyrosis, régurgitations), un traitement empirique est proposé. L'endoscopie digestive haute
99 est l'examen de 1ere intention pour les patients en échec du traitement, avec des symptômes
100 atypiques ou d'alerte (dysphagie, saignement, vomissements, perte de poids, anémie) et les patients
101 de plus de 50 ans (15). En cas d'œsophagite ou d'endobrachyoesophage, il n'y a pas d'indication à la
102 réalisation d'une pH-métrie. En cas d'endoscopie oeso-gastro-duodénale normale, on peut proposer
103 une pH-métrie après arrêt des IPP (recherche d'un reflux acide) ou une pH-impédancemétrie (reflux
104 non acide.

105

106

107 **Mesures hygiéno-diététiques**

108

109 Les mesures proposées comprennent l'éviction des aliments favorisant le reflux (café, chocolat, alcool,
110 aliments gras), l'éviction des aliments pouvant aggraver le pyrosis par des propriétés irritantes directes
111 (citron, boissons gazeuses, épices) ainsi que des modifications comportementales incluant perte de
112 poids, sevrage tabagique, surélévation de la tête du lit, éviter la position allongée dans les 3 heures
113 suivant un repas. Le niveau de preuve d'efficacité de ces mesures sur le RGO est cependant faible (15).
114 L'impact sur l'asthme des mesures hygiéno-diététiques du RGO n'a pas été étudié. Cependant, un
115 impact sur la toux chronique a été montré (16). Une revue récente évaluant l'efficacité d'un traitement
116 du RGO sur la toux suggère une efficacité plus grande dans les études incluant une prise en charge
117 hygiéno-diététique (17).

118

119 **Traitement médicamenteux**

120 Le traitement médicamenteux à visée anti-sécrétoire repose sur deux classes thérapeutiques : les
121 inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), inhibant l'action de l'ATPase H⁺/K⁺ des cellules pariétales de
122 l'estomac par liaison covalente, et les antagonistes des récepteurs H₂ (anti-H₂) qui bloquent
123 sélectivement les récepteurs membranaire H₂ à l'histamine des cellules pariétales. Les anti-H₂
124 inhibent ainsi la part dépendante de l'histamine de l'activation de l'ATPase H⁺/K⁺, mais pas celle
125 induite par la gastrine et l'acétylcholine, ce qui les rend moins efficaces que les IPP (15). La prise d'IPP
126 30 min avant le repas a montré une efficacité supérieure à la prise après le repas (18).

127

128 Les tableaux I et II présentent un résumé des essais randomisés contrôlés publiés depuis 2000 évaluant
129 l'efficacité d'un traitement par IPP dans l'asthme, associé ou non à un RGO symptomatique (19-33).

130 En population pédiatrique, les essais ont porté sur des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans
131 souffrant d'asthme non contrôlé. Un traitement par IPP n'était pas associé à une modification des
132 symptômes d'asthme ni de la qualité de vie de 34 enfants qui présentaient un RGO prouvé par pH-
133 métrie (19). Un traitement par IPP n'était pas non plus associé à une amélioration du contrôle de

134 l'asthme chez 306 enfants avec des symptômes de RGO minimes ou absents (20). A partir de ce même
135 groupe, les auteurs ont étudié l'impact d'un polymorphisme du gène *CYP2C19*, responsable d'une
136 altération du métabolisme des IPP. La présence de ce polymorphisme chez les enfants traités par IPP
137 était associée, après 6 mois de traitement, à une altération du contrôle de l'asthme comparativement
138 aux enfants sans polymorphisme traités par IPP et au groupe contrôle, suggérant des effets délétères
139 du traitement par IPP chez des sujets métaboliseurs lents (21). L'étude américaine GenARA (Genotype
140 Tailored Treatment of Symptomatic Acid Reflux in Children with Uncontrolled Asthma) actuellement
141 en cours de recrutement cherche à déterminer l'intérêt d'un dosage d'IPP adapté au génotype
142 *CYP2C19* dans le contrôle de l'asthme associé au RGO (34).

143 Chez l'adulte, la comparaison des études réalisées est difficile en raison de modalités de traitement
144 (molécule, posologie, durée de traitement), de critères de jugement et de sévérité d'asthme différents.
145 Chez les patients ayant un RGO prouvé par pH-métrie, manométrie et/ou présentant une œsophagite
146 érosive, plusieurs études ont montré qu'un traitement par IPP était associé à une amélioration des
147 symptômes d'asthme diurnes (31) et nocturnes (26, 31), une amélioration des symptômes
148 respiratoires liés au reflux (30) et une amélioration de la qualité de vie (24, 28, 30, 33). Parmi les 11
149 études évaluant l'évolution de la fonction respiratoire (DEP matinal, vespéral, VEMS), 4 études ont
150 montré une amélioration après 4 à 26 semaines de traitement par IPP (23, 24, 27, 33). Une étude
151 réalisée chez des sujets asthmatiques sans RGO (symptômes de RGO minimes ou absents) n'a pas
152 montré de bénéfice d'un traitement par esomeprazole 40mg x2/j pendant 24 semaines en termes
153 d'épisodes d'asthme non contrôlé, définis par une diminution du DEP matinal de $\geq 30\%$ pendant deux
154 jours, une consultation non programmée pour asthme, ou un recours à une corticothérapie orale pour
155 asthme (32).

156 Une méta-analyse datant de 2011 a porté sur les essais randomisés contrôlés contre placebo évaluant
157 l'efficacité d'un traitement par IPP pour le traitement de l'asthme de l'adulte (35). Onze essais (n=2524
158 patients) publiés entre 1994 et 2010 ont été inclus dans cette analyse. Les auteurs ont montré un DEP

159 matinal globalement plus élevé chez les patients traités par IPP comparativement au groupe contrôle,
160 sans différence significative en termes de score de symptômes d'asthme, de qualité de vie (AQLQ), du
161 DEP vespéral ou de VEMS.

162 Les évènements indésirables étaient décrits dans 4 études (28, 29, 32, 33). Un total de 34 patients sur
163 1216 traités par IPP (2,8%) ont présenté un évènement indésirable grave comparativement à 3,3% des
164 patients recevant un placebo (35). Les évènements indésirables les plus fréquents étaient la survenue
165 d'exacerbation d'asthme, d'infection ORL, de bronchite, de pneumonie, de céphalées, de nausées, de
166 douleurs dorsales. Aucune des études n'a montré de différence significative dans le nombre
167 d'évènement indésirable entre le groupe traité et le groupe placebo (35).

168 Différentes études suggèrent l'existence de sous-groupes de patients pour lesquels un traitement par
169 IPP pourrait montrer un bénéfice plus important (35, 36). Ces sous-groupes n'ont pas encore été
170 clairement identifiés. Un IMC plus élevé et un reflux distal œsophagien plus sévère (pourcentage du
171 temps total passé à un $\text{pH} < 4$) étaient associés à une non-réponse à un traitement IPP de 8 semaines
172 (37). D'autres études sont nécessaires pour préciser les éventuels facteurs prédictifs d'efficacité d'un
173 traitement par IPP sur l'asthme.

174

175 Le score méthodologique GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and
176 Evaluations) pour l'impact d'un traitement médicamenteux du RGO sur l'asthme de l'enfant, à partir
177 des 3 essais randomisés contrôlés pédiatriques, est faible avec un risque faible de biais, un risque
178 modéré d'imprécision, une cohérence entre les études, pas d'arguments pour un effet indirect, pas de
179 biais de publication connus.

180 Le score GRADE à partir des 12 essais randomisés contrôlés chez l'adulte est faible avec un risque faible
181 de biais, un risque faible d'imprécision, une incohérence entre les études, pas d'arguments pour un
182 effet indirect, pas de biais de publication connus.

183

184 Les recommandations actuelles nationales (SPLF) et internationales (GINA) indiquent qu'un reflux
185 symptomatique doit être traité. En revanche, en cas d'asthme non contrôlé et en l'absence de
186 symptômes cliniques de RGO, il n'y a pas lieu de donner un traitement systématique par IPP (38, 39).

187

188 **Points forts :**

189 **Les études analysant l'impact d'un traitement par IPP sur l'asthme montrent des résultats**
190 **discordants. Une méta-analyse récente objective un impact faible sur le DEP matinal des patients**
191 **asthmatiques avec un RGO symptomatique. Un traitement par IPP n'est actuellement pas**
192 **recommandé chez les patients asthmatiques non contrôlés en l'absence de symptômes de RGO.**

193

194

195 **Traitement chirurgical**

196 Différentes hypothèses ont été émises pour expliquer l'impact limité du traitement par IPP sur
197 l'asthme associé au RGO (35). Ainsi, le mécanisme d'action des IPP rend cette classe thérapeutique
198 inefficace sur le reflux non-acide, qui peut représenter jusqu'à 50% des épisodes de reflux (40). Des
199 niveaux élevés de pepsine et d'acides biliaries ont été mis en évidence dans le liquide de lavage
200 broncho-alvéolaire de patients transplantés pulmonaires présentant un reflux et un rejet de greffon
201 (41, 42). Une étude récente réalisée chez des patients asthmatiques sévères a identifié un phénotype
202 caractérisé par l'association à un RGO, une obésité et un traitement par IPP. L'analyse du transcriptome
203 bronchique de ces patients a suggéré un impact direct des acides biliaries dans le profil d'expression
204 génique épithélial (14).

205 La fundoplicature par laparoscopie permet de réduire l'incidence de tous les types de reflux (acides et
206 non-acides) (43). Cette procédure permet à la partie haute de l'estomac d'envelopper la partie basse

207 de l'œsophage : une valve anti-reflux est créée, l'orifice œsophagien du diaphragme est réduit,
208 renforçant ainsi le sphincter inférieur de l'œsophage (44).

209
210
211 Un seul essai randomisé contrôlé évaluant l'efficacité d'une chirurgie anti-reflux par fundoplicature sur
212 l'asthme a été publié (45). Dans cette étude, 62 patients présentant un RGO et un asthme survenu à
213 l'âge adulte étaient randomisés en 3 groupes : groupe contrôle (traitement anti-acide à la demande,
214 n=24 patients), traitement médical (ranitidine 150mg 3x/jour, n=22 patients), traitement chirurgical
215 (fundoplicature de Nissen, n=16 patients). Tous les patients recevaient par ailleurs des conseils de
216 mesures hygiéno-diététiques. Deux ans après le début du traitement, une amélioration globale de
217 l'asthme était rapportée par 74,9% des patients du groupe chirurgie (9,1% dans le groupe traitement
218 médical, 4,2% dans le groupe contrôle, $p < 0,001$). Le score symptômes d'asthme était amélioré de 43%
219 dans le groupe chirurgie (+10% dans les groupes traitement médical et contrôle, $p < 0,001$). Les auteurs
220 n'ont pas montré de différence significative en termes de fonction respiratoire ou de pression
221 thérapeutique entre les groupes (45). Les conclusions très favorables à la chirurgie dans ce travail
222 doivent être tempérées par les faibles effectifs de l'étude et surtout l'absence de comparateur par un
223 antisécrétoire efficace sur le long terme de type IPP. Le traitement comparateur dans cet étude
224 (traitement à la demande ou par anti-H2) n'est en effet pas le traitement de référence du RGO.

225 Plusieurs études rétrospectives et prospectives observationnelles non contrôlées ont porté sur
226 l'impact d'une chirurgie anti-reflux sur l'asthme (Tableaux II et III) (46-51). Des différences importantes
227 de critères d'inclusion, de définition de l'asthme, de critères de jugement et de délai d'évaluation après
228 la chirurgie rend leur comparaison difficile. De façon générale, il semble exister un impact positif sur
229 les symptômes de l'asthme, sans amélioration constante de la fonction respiratoire ou de
230 l'hyperréactivité bronchique.

231 La procédure LINX® (sphincter œsophagien magnétique) consiste en un dispositif composé de billes de
232 titane, chacune comportant un cœur magnétique, connectées par un fil de titane en forme de cercle.
233 Il est implanté par laparoscopie au niveau du sphincter inférieur de l'œsophage. Lorsque le patient

234 avale, le dispositif s'expand pour laisser passer le contenu œsophagien, avant de reprendre sa taille
235 initiale. Un cas clinique publié en 2016 a décrit le cas d'une patiente de 22 ans présentant un asthme
236 non contrôlé depuis 5 ans malgré un traitement par traitement inhalé maximal, corticostéroïdes oraux,
237 et omalizumab. Des essais de traitement par azithromycine et thermoplastie bronchique n'avaient pas
238 apporté d'amélioration. La patiente présentait un RGO clinique en échec de traitement médical. Un
239 mois après la procédure LINX®, la patiente présentait une diminution du FeNO (226 à 17ppb) et une
240 normalisation du taux d'éosinophiles sanguins. Quatre mois après la procédure, la corticothérapie
241 orale était arrêtée. Les effets indésirables étaient transitoires (ballonnements, nausées, vomissement)
242 (52).

243 EndoSTIM était un neuromodulateur électrique du sphincter inférieur de l'œsophage, implanté dans
244 la paroi abdominale (générateur), connecté à deux électrodes placées sur le sphincter inférieur de
245 l'œsophage (53). Son intérêt dans l'asthme associé au RGO a fait l'objet d'une évaluation dans une
246 étude pilote randomisée contrôlée en aveugle, interrompue en raison de la liquidation judiciaire de la
247 société commercialisant le dispositif.

248

249 Le score méthodologique GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and
250 Evaluations) pour l'impact d'un traitement chirurgical du RGO sur l'asthme est faible avec un risque
251 modéré de biais, un risque faible d'imprécision, une incohérence entre les études, un effet indirect
252 possible, pas de biais de publication connus.

253

254 Les recommandations actuelles nationales (SPLF) et internationales (GINA) ne mentionnent pas la
255 place de la chirurgie anti-reflux dans la prise en charge de l'asthme associé au RGO (38, 39). Une revue
256 récente souligne la nécessité de l'identification plus précise du phénotype de patients pouvant
257 bénéficier d'une telle prise en charge, en particulier par la réalisation d'une impédancemétrie
258 œsophagienne couplée à la pH-métrie, qui permet de détecter, en plus des épisodes de reflux acides,
259 des reflux non-acides pour lesquels une indication chirurgicale pourrait être discutée (40, 54).

260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274

275
276
277
278
279
280
281
282

Points forts :

Les études réalisées sur l'impact d'un traitement chirurgical du RGO sont peu nombreuses et de faible niveau de preuve : un seul essai randomisé contrôlé, études principalement rétrospectives ou prospectives observationnelles. Elles ne permettent pas de déterminer la place de la chirurgie anti-reflux dans la prise en charge de l'asthme associé au RGO.

Conclusion

L'impact du traitement du RGO dans l'asthme, très variable selon les études, apparait limité. Le traitement médical du RGO devrait être limité aux RGO symptomatiques associés à l'asthme. De plus, il n'existe actuellement pas de données suffisantes pour recommander un traitement chirurgical du RGO pour l'indication spécifique de l'asthme. D'autres études sont nécessaires afin d'identifier des éléments phénotypiques (obésité, reflux distal, reflux non acide) prédictifs de la réponse au traitement.

283
284
285

Tableau I: Etudes randomisées contrôlées évaluant l'efficacité d'un traitement par IPP dans l'asthme

Auteur	Traitement de l'étude	Durée (sem)	Critères d'inclusion		Nombre de sujets		Critère principal	Résultats principaux
			RGO	Asthme	Bras traitement (BT)	Bras contrôle (BC)		
Population pédiatrique (6-17 ans)								
Stordal (19)	Esomeprazole 20mg/j	12	pH-métrie	> 2 exa dans les 6 mois	17	17	Score symptômes Qualité de vie	Score symptômes: -1,28 BT vs -1,28 BC, ns PAQLQ: -0,62 BT vs -0,50 BC, ns
Holbrook (20)	Lanzoprazole 15mg/j	26	Peu ou pas de symptômes	Non contrôlé CSI	149	157	Contrôle (ACQ)	ACQ: -0,1 BT vs -0,2 BC, ns Sous-groupe avec RGO: ACQ non différent
Lang (21)	Lanzoprazole 15mg/j	26	Peu ou pas de symptômes	Non contrôlé CSI	138 44 CYP2C19*	141	Contrôle (ACQ)	ACQ: +0,16 BT- CYP2C19* vs -0,13 BT, p=0,02 ACQ: +0,16 BT CYP2C19* vs -0,23 BC, p<0,01
Population adulte								
Ford (22)	Omeprazole 20mg/j	4	Œsophagite pH-métrie	Clinique + HRB	10	10	ND	DEP matinal: 262L/mn BT vs 255 L/mn BC, ns Pas de différence de score symptômes
Teichtahl (23)	Omeprazole 40mg/j	4	pH-métrie	Clinique + HRB	20	20	ND	DEP vespéral: 82% BT vs 79% BC, p<0,05 DEP matinal, symptômes, traitement de secours, ns
Levin (24)	Omeprazole 20mg/j	8	Symptômes pH-métrie	Clinique + HRB Traitement de fond	9	9	VEMS, DEP AQLQ	DEP matinal : +37,8 L/min (10,9-64,6) BT vs BC Amélioration AQLQ, pas de modification VEMS
Boeree (25)	Omeprazole 40mgx2/j	12	pH-métrie	HRB; VEMS>1250mL CSI	15	13	ND	Pas de modification VEMS, DEP, PC20 métagoline Pas de modification symptômes
Kiljander (26)	Omeprazole 20mg/j	8	pH-métrie	Clinique + HRB	52	52	ND	Diminution des symptômes nocturnes
Jiang (27)	Omeprazole 20mg/j Domperidone 10mgx3/j	6	Symptômes œsophagite	Diagnostic selon critères GINA	15	15	Fonction	DEP: +14,6% BT, p<0,01; +10,1% vs BC, p<0,05 VEMS, CV, CVF, PC20 histamine p<0,05

Littner (28)	Lansoprazole 30mgx2/j	24	Symptômes	Clinique + HRB VEMS 50-80%; CSI	99	108	Symptômes	Pas de modification des symptômes d'asthme Amélioration AQLQ, d'exacerbations
Kiljander (29)	Esomeprazole 40mgx2/j	16	Symptômes pH-métrie	Clinique + HRB CSI ± antileucotriène VEMS 50-80%, DEP matin<80%	387	383	DEP à J28	DEP matinal: +22,3L/mn BT vs +16,0L/mn BC, p=0,061
Dos Santos (30)	Pantoprazole 40mg/j	12	Manométrie pH-métrie	Clinique + HRB VEMS/CVF<90%	22	22	ND	Score qualité de vie: -12,9 BT vs -2,0 BC, p=0,001 Symptômes liés au reflux : -20 BT vs +2 BC, p=0,02 Symptômes diurnes: -17,4% BT vs 8,9% BC, p<0,001 nocturnes: -19,6% BT vs 5,4% BC, p<0,001
Sharma (31)	Omeprazole 20mgx2/j Domperidone 10mgx3/j	16	pH-métrie	Asthme léger à modéré	99	99	Score symptôme	
Mastrorarde (32)	Esomeprazole 40mgx2/j	24	Peu ou pas de symptômes	Clinique + HRB, CSI ≥1 exa <1an	203	199	Episodes d'asthme non contrôlé (EPAC)	EPAC: 2,5/patient/an BT vs 2,3 BC, ns
Kiljander (33)	Esomeprazole 40mg/j Esomeprazole 40mgx2/j	26	Symptômes pH-métrie	Clinique + HRB CSI +LABA ≥3 mois ≥1 exa <1an	632 dont 319 40mg x2/j	328	DEP matinal à 26 semaines	DEP matinal: +3,5L/mn BT; +5,5 BT 40mgx2/j, ns AQLQ : +0,28 BT; +0,41 BT 40mgx2/j vs BC, p<0,001 VEMS: +0,07L BT 40mgx2/j vs BC, p<0,004

ACQ : Questionnaire de contrôle de l'asthme (Asthma Control Questionnaire) ; AQLQ : Questionnaire de qualité de vie des patients asthmatiques (Asthma Quality of Life Questionnaire)

CV : Capacité vitale ; CVF : Capacité Vitale Forcée ; DEP : Débit expiratoire de pointe ; VEMS : Volume Expiratoire Maximal par seconde ; Exa : Exacerbation ; HRB : Hyperréactivité bronchique

CSI : Corticostéroïde inhalé ; LABA : Beta 2 mimétiques de longue durée d'action

NS : non significatif

* polymorphisme du gène *CYP2C19*, responsable d'une altération du métabolisme des IPP

288 Tableau II: Résultats des principaux paramètres d'efficacité des études évaluant l'intérêt d'un
 289 traitement du RGO dans l'asthme

Auteur	Diagnostic de RGO	Impact du traitement sur les critères d'efficacité			
		Qualité de vie	Symptômes d'asthme	DEP / VEMS	Traitement de secours
Traitement antisécrétoire					
Population pédiatrique					
Stordal (19)	oui	-	-	-	-
Holbrook (20)	non	-	-	-	-
Lang (21)	non	ND	-	ND	ND
Population adulte					
Ford (22)	oui	ND	-	-	ND
Teichtahl (23)	oui	ND	ND	-	ND
Levin (24)	oui	+	ND	+	ND
Boeree (25)	oui	ND	-	-	ND
Kiljander (26)	oui	ND	ND	ND	ND
Jiang (27)	oui	ND	ND	+	ND
Littner (28)	oui	ND	-	-	ND
Kiljander (29)	oui	-	-	-	ND
Dos Santos (30)	oui	+	-	-	ND
Sharma (31)	oui	ND	+	+	+
Mastrorarde (32)	non	-	-	-	-
Kiljander (33)	oui	+	-	-	-
Traitement chirurgical					
Population pédiatrique					
Graneli (46)	oui	ND	ND	ND	+
Population adulte					
Spivak (47)	oui	ND	+	ND	+
Ekstrom (48)	oui	ND	-	ND	-
Sontag (45)	oui	ND	+	-	-
Rakita (49)	oui	ND	+	ND	ND
Komatsu (50)	oui	ND	+	+	ND
Kiljander (51)	oui	+	ND	-	ND

+ amélioration significative du critère d'efficacité liée au traitement

- pas d'amélioration significative du critère d'efficacité liée au traitement

ND, non disponible (critère d'efficacité non décrit dans l'étude)

290

291

292 Tableau III: Etudes évaluant l'efficacité d'un traitement chirurgical du RGO dans l'asthme

Auteur	Traitement de l'étude	Type d'étude	Durée	Critères d'inclusion		Nombre de sujets		Résultats principaux	Complications
				RGO	Asthme	Bras Fundoplicature (BF)	Bras contrôle (BC)		
Population pédiatrique									
Graneli (46)	Fundoplicature	Prospective	1 an	Endoscopie pH-métrie		n=40		Traitement anti-asthmatique n=22 (55%) avant chirurgie n=12 (30%) après chirurgie; p=0,04	Nouvelle fundoplicature (4) Hernie sur cicatrice (1) Infection de site opératoire (2)
Population adulte									
Spivak (47)	Fundoplicature	Rétrospective	2,7 ans	Œsophagite pH-métrie	Diagnostic selon ATS Non contrôlé	Nissen, n=34 Toupet, n=5		Amélioration du score symptôme, p<0,01 Baisse de la corticothérapie orale, p<0,001 Baisse du traitement de secours, p=0,054	Infection de site opératoire (2) Hernie sur cicatrice (1) Dysphagie post-opératoire (3)
Ekstrom (48)	Fundoplicature	Prospective	1 an	Œsophagite pH-métrie	Diagnostic selon ATS	asthme n=13 toux chronique n=11		Groupe asthme: score symptôme et traitement de secours non modifiés Groupe toux: toux diurne -47%, toux nocturne -80%, p<0,01	ND
Sontag (45)	Fundoplicature Ranitidine 150mgx3/j	Essai randomisé contrôlé	≥ 2 ans	Œsophagite pH-métrie	Histoire clinique + HRB	n=16	n=24 contrôle n=22 ranitidine	Amélioration de l'asthme: 75% du BF (9% ranitidine, 4% contrôle, p<0,001) Score symptômes : +43% BF (+10% bras médical/contrôle, p=0,0009)	ND
Rakita (49)	Fundoplicature	Prospective	50 mois		Modéré à sévère	n=135		Score symptômes : 4.7/5 avant vs 1.7/5 après Evolution bonne ou excellente de l'asthme: 83%	ND
Komatsu (50)	Chirurgie	Rétrospective	5 mois	Impédance-métrie	Symptômes + CSI	n=20		18/20 amélioration symptômes d'asthme 4/5 amélioration VEMS et/ou DEP	ND

Kiljander (51)	Fundoplicature	Esomeprazole	3 mois	pH-métrie	n=69 dont 12 asthme	HRB: 14% à l'inclusion
	Esomeprazole 40mgx2/j	puis fundoplicature				10% après 3 mois de traitement par IPP ND

ATS : American Thoracic Society ; HRB: Hyperréactivité bronchique ; CSI: Corticostéroïde inhalé ; ND : non disponible

294 **Bibliographie**

- 295 1. Reddel HK, Bateman ED, Becker A, Boulet LP, Cruz AA, Drazen JM, et al. A summary of the new
296 GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J.* 2015;46:622-39.
- 297 2. Raheison C. [Epidemiology of asthma and COPD in France]. *Rev Mal Respir.* 2010;27(2):108-9.
- 298 3. Delmas MC, Guignon N, Leynaert B, Annesi-Maesano I, Com-Ruelle L, Gonzalez L, et al.
299 [Prevalence and control of asthma in young children in France]. *Rev Mal Respir.* 2012;29(5):688-96.
- 300 4. Kiljander TO, Laitinen JO. The prevalence of gastroesophageal reflux disease in adult
301 asthmatics. *Chest.* 2004;126:1490-4.
- 302 5. Nagel RA, Brown P, Perks WH, Wilson RS, Kerr GD. Ambulatory pH monitoring of gastro-
303 oesophageal reflux in "morning dipper" asthmatics. *BMJ.* 1988;297:1371-3.
- 304 6. Vincent D, Cohen-Jonathan AM, Leport J, Merrouche M, Geronimi A, Pradalier A, et al. Gastro-
305 oesophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma. *Eur Respir J.*
306 1997;10:2255-9.
- 307 7. Sontag SJ. Gastroesophageal reflux disease and asthma. *J Clin Gastroenterol.* 2000;30:S9-30.
- 308 8. Leggett JJ, Johnston BT, Mills M, Gamble J, Heaney LG. Prevalence of gastroesophageal reflux
309 in difficult asthma: relationship to asthma outcome. *Chest.* 2005;127:1227-31.
- 310 9. Cheung TK, Lam B, Lam KF, Ip M, Ng C, Kung R, et al. Gastroesophageal reflux disease is
311 associated with poor asthma control, quality of life, and psychological status in Chinese asthma
312 patients. *Chest.* 2009;135:1181-5.
- 313 10. Price D, Wilson AM, Chisholm A, Rigazio A, Burden A, Thomas M, et al. Predicting frequent
314 asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in
315 clinical practice. *J Asthma Allergy.* 2016;9:1-12.
- 316 11. Stein MR. Possible mechanisms of influence of esophageal acid on airway
317 hyperresponsiveness. *Am J Med.* 2003;115:55S-9S.
- 318 12. Hunt EB, Ward C, Power S, Sullivan A, Pearson JP, Laphorne S, et al. The Potential Role of
319 Aspiration in the Asthmatic Airway. *Chest.* 2017;151:1272-8.
- 320 13. Tariq K, Schofield JPR, Nicholas BL, Burg D, Brandsma J, Bansal AT, et al. Sputum proteomic
321 signature of gastro-oesophageal reflux in patients with severe asthma. *Respiratory Medicine.* 2019;
322 150:66-73.
- 323 14. Perotin JM, Schofield JPR, Wilson SJ, Ward J, Brandsma J, Strazzeri F, et al. Epithelial
324 dysregulation in obese severe asthmatics with gastro-oesophageal reflux. *Eur Respir J.* 2019;
325 53:1900453.
- 326 15. Katzka DA, Kahrilas PJ. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux
327 disease. *BMJ.* 2020;371:m3786.
- 328 16. Fontana GA, Pistolesi M. Cough. 3: chronic cough and gastro-oesophageal reflux. *Thorax.*
329 2003;58:1092-5.
- 330 17. Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB, Field SK, Harding SM, Lane AP, et al. Chronic Cough Due to
331 Gastroesophageal Reflux in Adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;150:1341-
332 60.
- 333 18. Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J*
334 *Neurogastroenterol Motil.* 2013;19:25-35.
- 335 19. Størdal K, Johannesdottir GB, Bentsen BS, Knudsen PK, Carlsen KC, Closs O, et al. Acid
336 suppression does not change respiratory symptoms in children with asthma and gastro-oesophageal
337 reflux disease. *Arch Dis Child.* 2005;90:956-60.
- 338 20. Holbrook JT, Wise RA, Gold BD, Blake K, Brown ED, Castro M, et al. Lansoprazole for children
339 with poorly controlled asthma: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307:373-81.
- 340 21. Lang JE, Holbrook JT, Mougey EB, Wei CY, Wise RA, Teague WG, et al. Lansoprazole Is
341 Associated with Worsening Asthma Control in Children with the CYP2C19 Poor Metabolizer Phenotype.
342 *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12:878-85.

- 343 22. Ford GA, Oliver PS, Prior JS, Butland RJ, Wilkinson SP. Omeprazole in the treatment of
344 asthmatics with nocturnal symptoms and gastro-oesophageal reflux: a placebo-controlled cross-over
345 study. *Postgrad Med J.* 1994;70:350-4.
- 346 23. Teichtahl H, Kronborg IJ, Yeomans ND, Robinson P. Adult asthma and gastro-oesophageal
347 reflux: the effects of omeprazole therapy on asthma. *Aust N Z J Med.* 1996;26:671-6.
- 348 24. Levin TR, Sperling RM, McQuaid KR. Omeprazole improves peak expiratory flow rate and
349 quality of life in asthmatics with gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:1060-3.
- 350 25. Boeree MJ, Peters FT, Postma DS, Kleibeuker JH. No effects of high-dose omeprazole in
351 patients with severe airway hyperresponsiveness and (a)symptomatic gastro-oesophageal reflux. *Eur
352 Respir J.* 1998;11:1070-4.
- 353 26. Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK, Terho EO. Gastroesophageal reflux in asthmatics: A
354 double-blind, placebo-controlled crossover study with omeprazole. *Chest.* 1999;116:1257-64.
- 355 27. Jiang SP, Liang RY, Zeng ZY, Liu QL, Liang YK, Li JG. Effects of antireflux treatment on bronchial
356 hyper-responsiveness and lung function in asthmatic patients with gastroesophageal reflux disease.
357 *World J Gastroenterol.* 2003;9:1123-5.
- 358 28. Littner MR, Leung FW, Ballard ED, Huang B, Samra NK, Group LAS. Effects of 24 weeks of
359 lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in
360 adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. *Chest.* 2005;128:1128-35.
- 361 29. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, Stein MR, Nelson HS, Ekelund J, et al. Effects of
362 esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit
363 Care Med.* 2006;173:1091-7.
- 364 30. dos Santos LH, Ribeiro IO, Sánchez PG, Hetzel JL, Felicetti JC, Cardoso PF. Evaluation of
365 pantoprazol treatment response of patients with asthma and gastroesophageal reflux: a randomized
366 prospective double-blind placebo-controlled study. *J Bras Pneumol.* 2007;33:119-27.
- 367 31. Sharma B, Sharma M, Daga MK, Sachdev GK, Bondi E. Effect of omeprazole and domperidone
368 on adult asthmatics with gastroesophageal reflux. *World J Gastroenterol.* 2007;13:1706-10.
- 369 32. Mastrorarde JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, Teague WG, et al. Efficacy
370 of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med.* 2009;360:1487-99.
- 371 33. Kiljander TO, Junghard O, Beckman O, Lind T. Effect of esomeprazole 40 mg once or twice daily
372 on asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:1042-8.
- 373 34. Tang M, Blake KV, Lima JJ, Mougey EB, Franciosi J, Schmidt S, et al. Genotype tailored
374 treatment of mild symptomatic acid reflux in children with uncontrolled asthma (GenARA): Rationale
375 and methods. *Contemp Clin Trials.* 2019;78:27-33.
- 376 35. Chan WW, Chiou E, Obstein KL, Tignor AS, Whitlock TL. The efficacy of proton pump inhibitors
377 for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2011;171:620-9.
- 378 36. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults
379 and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD001496.
- 380 37. Kiljander T, Salomaa ER, Hietanen E, Helenius H, Liippo K, Terho EO. Asthma and gastro-
381 oesophageal reflux: can the response to anti-reflux therapy be predicted? *Respir Med.* 2001;95:387-
382 92.
- 383 38. Raheison C, Bourdin A, Bonniaud P, Deslée G, Garcia G, Leroyer C, et al. Updated guidelines
384 (2015) for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients (from 12 years and
385 older) of the Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) (Full length text). *Rev Mal Respir.*
386 2016;33:279-325.
- 387 39. Global initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020.
388 Available from: www.ginasthma.org.
- 389 40. Condino AA, Sondheimer J, Pan Z, Gralla J, Perry D, O'Connor JA. Evaluation of
390 gastroesophageal reflux in pediatric patients with asthma using impedance-pH monitoring. *J Pediatr.*
391 2006;149:216-9.
- 392 41. D'Ovidio F, Mura M, Tsang M, Waddell TK, Hutcheon MA, Singer LG, et al. Bile acid aspiration
393 and the development of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.*
394 2005;129:1144-52.

- 395 42. Stovold R, Forrest IA, Corris PA, Murphy DM, Smith JA, Decalmer S, et al. Pepsin, a biomarker
396 of gastric aspiration in lung allografts: a putative association with rejection. *Am J Respir Crit Care Med.*
397 2007;175:1298-303.
- 398 43. Boeckstaens G, El-Serag HB, Smout AJ, Kahrilas PJ. Symptomatic reflux disease: the present,
399 the past and the future. *Gut.* 2014;63:1185-93.
- 400 44. Lundell L. Surgical therapy of gastro-oesophageal reflux disease. *Best Pract Res Clin*
401 *Gastroenterol.* 2010;24:947-59.
- 402 45. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, Greenlee H, Schnell T, Nemchausky B, et al. Asthmatics
403 with gastroesophageal reflux: long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux
404 therapies. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:987-99.
- 405 46. Granéli C, Kockum CC, Arnbjornsson E, Anderberg M. Outcome after Computer-Assisted
406 (Robotic) Nissen Fundoplication in Children Measured as Pre- and Postoperative Acid Reducing and
407 Asthma Medications Use. *Eur J Pediatr Surg.* 2015;25:532-6.
- 408 47. Spivak H, Smith CD, Phichith A, Galloway K, Waring JP, Hunter JG. Asthma and
409 gastroesophageal reflux: fundoplication decreases need for systemic corticosteroids. *J Gastrointest*
410 *Surg.* 1999;3:477-82.
- 411 48. Ekström T, Johansson KE. Effects of anti-reflux surgery on chronic cough and asthma in patients
412 with gastro-oesophageal reflux disease. *Respir Med.* 2000;94:1166-70.
- 413 49. Rakita S, Villadolid D, Thomas A, Bloomston M, Albrink M, Goldin S, et al. Laparoscopic Nissen
414 fundoplication offers high patient satisfaction with relief of extraesophageal symptoms of
415 gastroesophageal reflux disease. *Am Surg.* 2006;72:207-12.
- 416 50. Komatsu Y, Hoppo T, Jobe BA. Proximal reflux as a cause of adult-onset asthma: the case for
417 hypopharyngeal impedance testing to improve the sensitivity of diagnosis. *JAMA Surg.* 2013;148:50-8.
- 418 51. Kiljander T, Rantanen T, Kellokumpu I, Kööbi T, Lammi L, Nieminen M, et al. Comparison of the
419 effects of esomeprazole and fundoplication on airway responsiveness in patients with gastro-
420 oesophageal reflux disease. *Clin Respir J.* 2013;7:281-7.
- 421 52. Sriratanaviriyakul N, Kivler C, Vidovszky TJ, Yoneda KY, Kenyon NJ, Murin S, et al. LINX®, a novel
422 treatment for patients with refractory asthma complicated by gastroesophageal reflux disease: a case
423 report. *J Med Case Rep.* 2016;10:124.
- 424 53. Stephan D, Attwood S, Labenz J, Willeke F. [EndoStim® treatment-a new minimally invasive
425 technology in antireflux surgery]. *Chirurg.* 2018;89:785-92.
- 426 54. Sidwa F, Moore AL, Alligood E, Fisichella PM. Surgical Treatment of Extraesophageal
427 Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. *World J Surg.* 2017;41:2566-71.

428

429