



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)

REVUE FRANÇAISE  
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2012) xxx–xxx

## Asthme et reflux gastro-œsophagien. Où en est-on ?

*Asthma and gastroesophageal reflux. Where are we?*

M. Miguères<sup>a,\*</sup>, A. Didier<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Nouvelle clinique de l'Union, 31, boulevard de Ratalens, 31240 Saint-Jean, France

<sup>b</sup> Service de pneumologie-allergologie, hôpital Larrey, 24, chemin de Pouvoirville, TSA 30030, 31059 Toulouse cedex 9, France

### Résumé

Asthme et reflux gastro-œsophagien (RGO) sont deux pathologies fréquentes, rendant grande pour un patient la probabilité d'être affecté simultanément par l'une et l'autre de ces pathologies. Cependant, la fréquence du RGO chez l'asthmatique est beaucoup plus importante que dans la population générale. Il est classique de considérer que le RGO est un facteur d'aggravation et d'instabilité de l'asthme, mais cette hypothèse repose davantage sur des considérations physiopathologiques, et de multiples études expérimentales, que sur des données cliniques. Dans un passé récent, plusieurs auteurs ont proposé la mise en œuvre d'un traitement antireflux d'épreuve chez l'asthmatique mal contrôlé, sans symptômes digestifs. Des études contrôlées, récentes, et de grande échelle remettent en cause cette attitude.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Asthme ; Reflux gastro-œsophagien ; Traitement antireflux ; Hyper-réactivité bronchique

### Abstract

Asthma and gastroesophageal reflux disease (GERD) are two common diseases, making it possible that a particular patient will be affected by both diseases at the same time. In fact, the incidence of GERD is much more frequent in asthmatics than in the general population. GERD is usually considered to be a potential trigger for unstable asthma, but this hypothesis is based more on pathophysiological reasoning and numerous experimental studies than on clinical data. Recently, several authors have proposed clinical trials of anti-reflux therapy in patients with unstable asthma who have no digestive symptoms. However, the results of recent controlled studies with large numbers of patients question this proposal.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Keywords:** Asthma; Gastroesophageal reflux disease; Anti-reflux treatment; Bronchial hyper-reactivity

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) et l'asthme sont deux pathologies fréquentes, de prévalence globalement équivalente, comprise entre 5 et 10 %. Dans ces conditions, la probabilité pour un patient d'être affecté simultanément par l'une et l'autre de ces deux maladies est importante. Cependant, la fréquence du RGO chez l'asthmatique est beaucoup plus importante que dans la population générale, pouvant atteindre 60 % dans certaines études. Havemann et al. [1] ont conduit une revue de 28 études concernant des adultes asthmatiques, au cours de laquelle la présence de symptômes de RGO est de 59,2 %.

Mastronarde et al. [2] ont observé, sur une étude de 412 patients ayant un asthme léger à modéré mal contrôlé par

les corticoïdes inhalés, et sans symptômes digestifs, la présence d'un RGO silencieux, prouvé par pH-métrie, chez 40 % des patients.

### 1. Le reflux gastro-œsophagien (RGO) aggrave l'hyper-réactivité bronchique

Il s'agit là d'un fait établi par de multiples données expérimentales obtenues chez l'homme, généralement par perfusions œsophagiennes de solution acide. Trois types de mécanismes sont habituellement évoqués à l'origine de ces observations :

- bronchocontriction réflexe d'origine vagale à partir des récepteurs à l'acidité du bas œsophage ;

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [michel.migueres@clinique-union.fr](mailto:michel.migueres@clinique-union.fr) (M. Miguères).

- inflammation neurogénique bronchique mise en jeu par réflexe d'axone à partir de terminaisons nerveuses du bas œsophage, aboutissant au relargage endobronchique de tachykinines, en particulier substance P, et neurokinine A ;
- micro-inhalation de liquide gastrique, directement responsable d'une inflammation bronchique ou d'un bronchospasme, par stimulation de récepteur vagues ou bronchiques.

## 2. L'asthme aggrave le reflux gastro-œsophagien

La possibilité d'une aggravation du RGO par la maladie asthmatique a été évoquée depuis plusieurs années. Deux types de mécanismes pourraient être en cause :

- l'hyper-inflation observée chez l'asthmatique entraîne une descente du diaphragme et une modification du gradient de pression thoracoabdominal, favorisant la hernie hiatale. Le sphincter du bas œsophage passe dans le thorax, de telle sorte que le sphincter extrinsèque, diaphragmatique, ne fonctionne alors plus en synergie avec le sphincter intrinsèque du bas œsophage ;
- certains médicaments anti-asthmatiques, bêtamimétiques, théophyllines, et même corticoïdes ont un effet relaxant sur le bas œsophage [3,4]. Ces observations suggèrent la possibilité d'un cercle vicieux, l'une et l'autre de ces pathologies, asthme et RGO, s'aggravant mutuellement.

## 3. Traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et contrôle de l'asthme

Avant les années 2000, plusieurs publications ont suggéré que le traitement du RGO par inhibiteur de la pompe à proton (IPP) améliorait le contrôle de l'asthme. Meier et al. [5] observent une amélioration du VEMS chez 29 % des patients traités.

Harding et al. [6] observent une amélioration des symptômes chez 67 % des patients, et du débit de pointe matinal chez 20 % d'entre eux.

Kiljander et al. [7] rapportent une amélioration symptomatique chez 35 % des patients.

Ces études cependant portaient sur des effectifs faibles, variant entre 15 à 57 patients. Néanmoins, le doute persistait, au point qu'un panel d'experts recommandait en 2007 un traitement anti-RGO d'épreuve chez les asthmatiques mal contrôlés, même en l'absence de RGO symptomatique [8].

Il apparaît que cette attitude doit être reconsidérée, à la lumière d'études récentes de large effectif.

L'étude de Littner et al. [9] a porté sur 207 patients présentant un asthme modéré à sévère, et accusant à la fois des symptômes digestifs et des symptômes nocturnes d'asthme.

Il y avait un groupe traité par lansoprazole pendant six mois et un groupe placebo. Dans le groupe traité pour RGO, il n'a pas été observé d'effets sur les symptômes asthmatiques quotidiens (objectif principal) ; il n'a pas non plus été noté d'effets sur le débit de pointe. En revanche, l'auteur rapporte une réduction du nombre d'exacerbations et une amélioration de la qualité de vie liée à l'asthme.

Le groupe de Kiljander et al. [10] a conduit une étude portant sur 770 patients présentant un asthme léger à modéré, traité par corticostéroïdes inhalés et/ou antileucotriènes. Là encore, deux groupes, placebo versus esomeprazole 40 mg deux fois par jour pendant 16 semaines. Les patients étaient classés en trois catégories selon qu'ils avaient :

- des symptômes nocturnes d'asthme et des symptômes digestifs ;
- des symptômes digestifs sans symptômes nocturnes d'asthme ;
- des symptômes nocturnes d'asthme sans symptômes digestifs.

L'étude rapporte une amélioration significative mais faible du débit de pointe matinal et vespéral uniquement chez les patients présentant à la fois des symptômes digestifs et des symptômes nocturnes d'asthme. Quel que soit le groupe, il n'était pas noté de bénéfice en termes de symptômes, de qualité de vie ou de fréquence des exacerbations.

Le même groupe [11] rapporte les résultats d'une étude très récente portant sur 961 asthmatiques modérés à sévères ayant eu au moins une exacerbation dans l'année précédente et ayant un RGO symptomatique. L'étude compare trois bras : esomeprazole 40 mg, esomeprazole 80 mg, placebo, pendant 26 semaines. Le résultat fait état d'une amélioration significative mais faible de la qualité de vie, et du VEMS (90 et 120 mL respectivement dans les deux bras traités) ; en revanche, pas d'amélioration du débit de pointe matinal, et pas de différence en termes d'usage de bêtamimétiques de secours, de fréquence des exacerbations sévères, de pourcentage de jours sans symptômes d'asthme.

À la lumière de ces trois grandes études, il apparaît que certains asthmatiques ayant des symptômes de RGO peuvent tirer un petit bénéfice du traitement de ce RGO. Cependant, nul ne conteste le fait qu'il est raisonnable de traiter un RGO symptomatique, patent, indépendamment du bénéfice escompté sur l'asthme.

## 4. Faut-il conduire un traitement antireflux gastro-œsophagien (RGO) d'épreuve chez l'asthmatique mal contrôlé sans symptômes digestifs ?

L'étude de Mastrorade et al., déjà citée [2], a évalué la question sous cet angle, à propos de 412 asthmatiques légers à modérés, sans symptômes digestifs, et mal contrôlés sous corticostéroïdes inhalés. Il y avait un bras esomeprazole 80 mg/j et un bras placebo. Le suivi a duré 24 semaines, et a compris questionnaire, spirométrie mensuelle, pH-métrie ambulatoire. Ce dernier examen a permis la mise en évidence d'un RGO silencieux chez 40 % des patients. Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence d'effet positif sur les épisodes de mauvais contrôle de l'asthme, qui était l'objectif principal ; il n'y avait pas non plus d'effet sur les objectifs secondaires qui concernaient la fonction respiratoire, le contrôle de l'asthme, les réveils nocturnes, les scores symptomatiques, la qualité de vie. Ce travail, qui confirme la fréquence élevée de l'association

asthme et RGO, n'a pas permis d'identifier un sous-groupe pouvant tirer bénéfice d'un traitement anti-RGO d'épreuve en l'absence de symptomatologie digestive.

## 5. Qu'en est-il du traitement chirurgical du reflux gastro-œsophagien (RGO) ?

La méta-analyse de Peters et al. [12], comparant chirurgie ouverte et laparoscopie, a démontré que cette dernière méthode donnait de meilleurs résultats, mais conduisait à davantage de réinterventions.

L'essai Lotus, conduit par Galmiche et al. [13], a porté sur 554 patients randomisés, ayant un RGO dûment prouvé, répondant favorablement au traitement anti-acide. Les patients étaient répartis en deux groupes, chirurgie par laparoscopie versus esomeprazole, 20 ou 40 mg.

On note que 372 patients ont pu être suivis pendant cinq ans (180 dans le bras opéré, 192 dans le bras traité médicalement).

Le taux de rémission à cinq ans était de 85 % dans le bras opéré et de 92 % dans le bras esomeprazole ( $p = 0,048$ ). Dans le bras opéré, on observait 90 % de rémission à trois ans et 85 % de rémission cinq ans. Cet essai de grande envergure démontre donc une supériorité, modeste mais significative, du traitement médical, dont les résultats sont plus stables dans le temps.

## 6. Synthèse et conclusion

Chez l'asthmatique présentant une symptomatologie classique de RGO (pyrosis, régurgitations acides), la prise en charge doit suivre les recommandations de la Société française de gastroentérologie sur le diagnostic et le traitement du RGO de l'adulte [14]. La mise en place d'un traitement médical du RGO est d'emblée indiquée, et la réalisation d'examens complémentaires invasifs (gastroscopie) ne se justifie que chez le sujet de plus de 50 ans ou en présence de signes d'alarme telle une altération de l'état général.

La recherche de signes cliniques de RGO, volontiers négligée, doit être systématique. La mise en évidence de signes ORL chroniques doit être un élément d'orientation, facile à rechercher à l'examen clinique (pharyngite, irritation de la muqueuse laryngée postérieure).

En l'absence de signes cliniques de RGO, il ne paraît plus justifié, à la lumière des éléments récents de la littérature, de

conduire un traitement anti-RGO d'épreuve, chez l'asthmatique mal contrôlé.

## Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Références

- [1] Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut* 2007;56(12):1654–64.
- [2] Mastrorade JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med* 2009;360:1487–99.
- [3] Crowell MD, Zayat EN, Lacy BE, Schetter-Duncan A, Liu MC. The effects of beta2 adrenergic agonist on lower esophageal function. *Chest* 2001;120:1184–7.
- [4] Lazenby JP, Guzzo MR, Harding SM, Patterson PE, Johnson LF. Oral corticosteroids increase esophageal acid contact times in patients with stable asthma. *Chest* 2002;121:625–34.
- [5] Meier JH, McNally PR, Punja M, et al. Does omeprazole improve respiratory function in asthmatics with gastroesophageal reflux? *Dig Dis Sci* 1994;39:2127–33.
- [6] Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, et al. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med* 1996;100:395–405.
- [7] Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK, Terho EO. Gastroesophageal reflux in asthmatics: a double-blind, placebo-controlled crossover study with omeprazole. *Chest* 1999;116:1257–64.
- [8] Busse WW, Lemanske Jr. Expert panel report 3: moving forward to improve asthma care. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1210–4.
- [9] Littner MR, Leung FW, Ballard 2nd ED, et al. Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. *Chest* 2005;128:1128–35.
- [10] Kiljander TO, Harding SM, Field SK, Stein MR, Nelson HS. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma. A randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1091–7.
- [11] Kiljander TO, Junghard O, Beckman O, Lind T. Effect of esomeprazole 40 mg once or twice daily on asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1042–8.
- [12] Peters MJ, Mukhtar A, Yunus RM, et al. Meta-analysis of randomised clinical trials comparing open and laparoscopic anti-reflux surgery. *Am J Gastroenterol* 2009;104(6):1548–61.
- [13] Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, Ell C, Fiocca R, et al. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD (The Lotus Randomized Clinical Trial). *JAMA* 2011;305(19):1969–77.
- [14] Galmiche JP, Adler M, Bergmann JF, Bretagne JF, et al. Conférence de consensus. RGO de l'adulte : diagnostic et traitement. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:66–71.