



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



ASTHME ET REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur Lamiyae Senhaji
Née le 16/08/1984 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : PNEUMO-PHTISIOLOGIE

Sous la direction de :
Professeur AMARA BOUCHRA

Session Juin 2016

Sommaire

Introduction	2
Physiopathologie asthme-reflux gastro œsophagien (RGO).....	4
Moyens d'exploration du RGO.....	6
Méthodologie	14
1 -Description de l'étude	15
2 -Mode de recueil des données	16
3 -Moyens d'exploitation	16
4 -Considérations éthiques.....	16
Résultats	25
1 -Analyse descriptive	26
2 -Analyse uni variée	30
Discussion	35
Conclusion	43
Références.....	46

INTRODUCTION

Selon GINA 2015 : L'asthme est une maladie hétérogène, généralement caractérisée par une inflammation chronique des voies aériennes. Elle est définie par l'histoire clinique des symptômes respiratoires (tels que la respiration sifflante, l'essoufflement, l'oppression thoracique et la toux) qui varient au fil du temps et en intensité, et par la limitation variable du débit d'air expiratoire [1].

Le reflux gastro œsophagien (RGO) correspond au passage intermittent, involontaire d'une partie du contenu gastrique dans l'œsophage en dehors de tout effort de vomissement. Il est décrit comme le désordre du millénaire avec une prévalence en augmentation (10 à 30% de la population générale incluant 4-7% des patients présentant une symptomatologie quotidienne) [2]. Il est fréquemment associé aux pathologies respiratoires sans qu'un lien de causalité ne puisse être affirmé.

En effet, la problématique concernant la relation entre RGO et pathologie respiratoire a été soulevée la première fois par Sir William Osler, médecin canadien en 1892 à propos de l'asthme. Depuis, plus de 900 publications discutent du rôle que pourrait jouer le RGO dans la pathologie asthmatique ou de celui de l'asthme dans la survenue d'un RGO [2].

La prévalence du RGO chez les asthmatiques est différente selon les études allant de 34% à 80% [3-5].

Pour ceci, on a mené une étude prospective afin d'évaluer la prévalence du RGO dans notre population d'asthmatiques et l'impact de la présence de RGO sur la sévérité et le contrôle d'asthme.

PHYSIOPATHOLOGIE

ASTHME - RGO

1-RGO et aggravation de l'hyperréactivité bronchique [6-8].

Il s'agit d'un fait établi par de multiples données expérimentales obtenues chez l'homme, généralement par perfusions œsophagiennes de solution acide.

Trois types de mécanismes pourraient être en cause :

- Micro-inhalation de liquide gastrique, directement responsable d'une inflammation bronchique ou d'une broncho-constriction par stimulation des récepteurs vagues bronchiques.
- Broncho-constriction réflexe d'origine vagale à partir des récepteurs de l'acidité du bas œsophage.
- 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 les neurokinine A.

2-Asthme et aggravation du RGO [6,8].

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

- L'hyperinflation observée chez l'asthmatique entraîne une descente du diaphragme et une modification du gradient de pression thoraco-abdominale favorisant la hernie hiatale. Le sphincter du bas œsophage passe dans le thorax, de telle façon que le sphincter extrinsèque, diaphragmatique, ne fonctionne alors plus en synergie avec le sphincter intrinsèque du bas œsophage.
- Certains médicaments de l'asthme (théophylline, bêtamimétiques et même corticoïdes) ont un effet relaxant sur le bas œsophage.

MOYENS D'EXPLORATION

DU REFLUX

GASTRO-ŒSOPHAGIEN

Les explorations dans le reflux visent à établir la réalité du RGO pathologique, à caractériser les paramètres pathogéniques œso-gastriques susceptibles d'intervenir dans la genèse du reflux et ses complications.

Dominées par la PH métrie et la manométrie œsophagienne, ces explorations ont permis de mieux connaître les caractéristiques physio-pathogéniques du reflux, et de préciser les effets pharmacodynamiques des traitements.

1 - PH métrie :

a- Aspects techniques : [9,10]

L'enregistrement du pH œsophagien bénéficie depuis ces dernières années de matériels qui permettent d'effectuer une analyse standardisée. L'équipement requis comprend :

- un enregistreur portable à mémoire numérique mesurant le pH toutes les 8 secondes, muni d'un marqueur d'événements pour repérer les repas, les changements de position et les symptômes
- une sonde à usage unique portant une électrode le plus souvent à antimoine et à un seul canal avec sonde de référence interne. Des sondes à électrode de verre à référence incorporée ou externe peuvent être utilisées mais leur prix reste élevé dans le cas de l'usage unique
- un ordinateur
- un programme informatique permettant le traitement et le stockage des données recueillies pendant l'enregistrement.



Photo 1 : La sonde de pH-métrie en antimoine avec le boîtier

Récemment, des appareils munis d'une capsule d'enregistrement ont été commercialisés (système Bravo®, Medtronic). Cette capsule, enregistrant le pH par télémétrie, est fixée lors d'une endoscopie sur la paroi de l'œsophage à 6 cm au-dessus du bord supérieur du SIO. Le signal transmis depuis la capsule est capté et enregistré par un récepteur que le patient porte à la ceinture. Les données sont ensuite transférées vers un logiciel d'analyse. Des études récentes montrent la fiabilité du système ; 96 % des patients ont un enregistrement de 24 heures, 89 % de 36 heures. Le seuil de normalité de l'exposition au pH inférieur à 4 durant 2 jours est de 5,3 %, soit un peu plus haut qu'avec les techniques conventionnelles. Cette technique innovante et mieux tolérée par les patients (vu l'absence de sonde nasale) est probablement promise à un bel avenir [2].

b- Déroulement de l'examen [11-13]

L'examen débute après étalonnage de l'électrode dans une solution de pH neutre (7,0) et acide. La pose de la sonde se fait par voie naso-gastrique chez un malade à jeun, en position assise. Le patient peut bénéficier si nécessaire d'une

anesthésie de la narine avec de la Xylocaïne® en spray. La sonde est descendue dans l'estomac qui est atteint lorsque le pH devient acide. Remontée à travers le cardia, matérialisé par le virage du pH, l'électrode est laissée en place dans l'œsophage en zone de pH neutre à 5 cm au-dessus du SIO. La localisation du SIO peut avoir été effectuée lors d'une manométrie préalable.

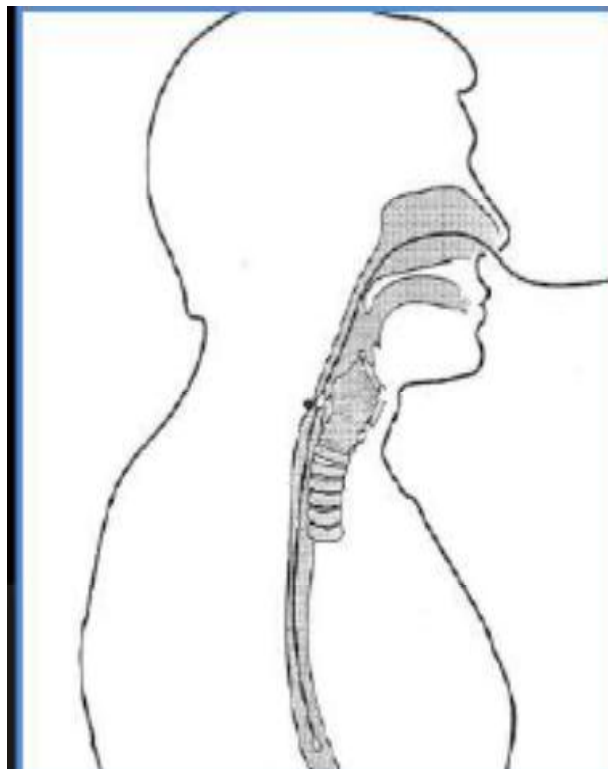


Figure 1: schématisation du chemin de sonde lors son introduction par la narine.



Photo 2 : Patient avec sonde mise en place et le boîtier.

L'enregistrement du pH œsophagien se fait sur une durée de 24 heures, généralement en ambulatoire dans les conditions de vie habituelle. Ceci permet d'enregistrer durant toute la durée du nycthémère les variations du pH œsophagien, de les comparer aux variations physiologiques et de les relier aux symptômes que présente le patient.

L'examen effectué en ambulatoire voit sa sensibilité, sa reproductibilité diagnostiques et son acceptation par les patients optimisées. Dans une utilisation diagnostique habituelle, il est recommandé d'interrompre les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) 8 jours avant l'enregistrement, les anti-H₂ 48 heures avant et les prokinétiques 12 heures avant.

Un carnet de route est donné au patient afin de noter les différents événements survenus durant l'examen : repas, coucher, lever, prise éventuelle de médicaments, exercice physique, symptômes.

La prise en compte de l'ensemble de ces variables augmente la sensibilité de la pH-métrie. Il est donc préférable de n'imposer aucune restriction particulière au patient.

c- Interprétation

L'analyse du tracé est à la fois quantitative et qualitative. En effet, le reflux n'est pas seulement considéré comme pathologique s'il dépasse le seuil de référence mais aussi s'il entraîne des symptômes gênants pour le patient ; le score acide pouvant être normal.

Un consensus est admis pour définir l'épisode de reflux acide comme étant la période de temps au cours de laquelle le pH se situe au-dessous de 4, les épisodes de reflux devant avoir une durée minimale de 10 secondes.

Le traitement informatique des données permet de déterminer plusieurs variables :

- le nombre total d'épisodes de reflux ;
- le pourcentage de temps passé au-dessous du pH 4 ;
- le nombre d'épisodes de reflux prolongés de plus de 5 minutes ;
- la durée de l'épisode de reflux le plus long.

Toutes ces variables sont mesurées pour l'ensemble des 24 heures, pour les phases post prandiales et pour les périodes « debout » ou « couché ». Un score de reflux acide incluant l'intégration de ces variables, excepté le nombre d'épisodes de reflux, a été décrite par Johnson et DeMeester. Parmi ces variables, le pourcentage de temps total passé à pH inférieur à 4 est le paramètre le plus discriminant en termes de sensibilité et de spécificité et représente le critère majeur de jugement. La pH-métrie œsophagienne a une bonne valeur diagnostique avec une valeur prédictive positive de l'ordre de 80 à 90 % et une

reproductibilité diagnostique de 80 %. Elle est considérée comme normale si elle est quantitativement et qualitativement normale.

Le marqueur d'événements inclus dans l'enregistreur permet d'établir une relation temporelle entre un symptôme et un ou plusieurs épisodes de reflux acide. Un index symptomatique est calculé.

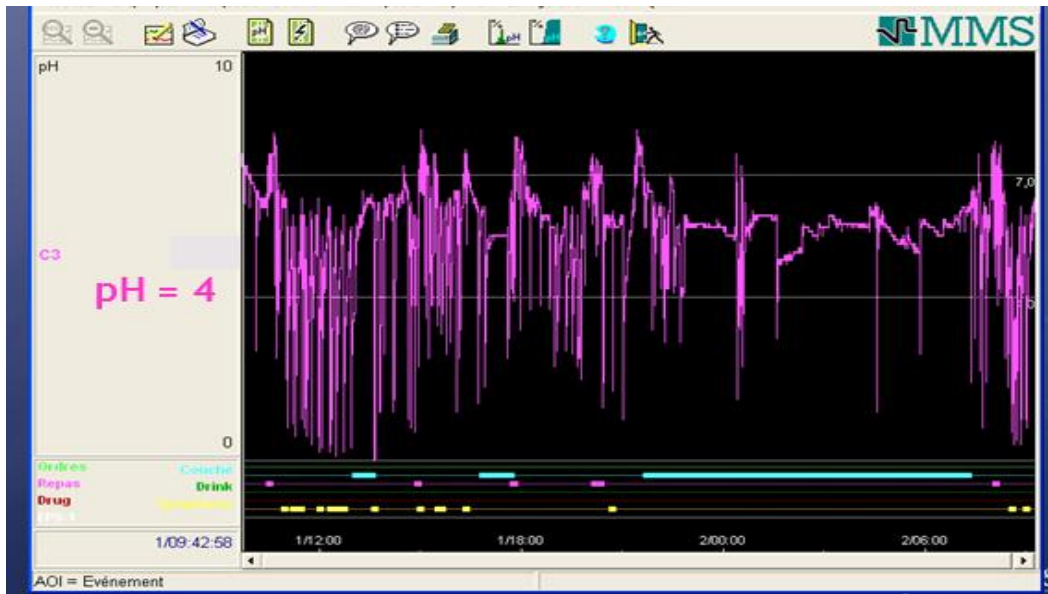


Figure 2 : tracé de pH-métrie

d- Limites : [9]

En dépit de son apparente simplicité, la PH métrie reste une méthode de mesure difficile à bien maîtriser, et dont les résultats peuvent être entachés d'erreur et donc aboutir à des conclusions erronées.

Les plus importantes contraintes sont :

- Le bon positionnement de l'électrode tout au long de l'enregistrement est parfois difficile même dans des mains entraînées,
- La variabilité journalière du reflux peut gêner le rendement diagnostique de la PH métrie,
- Les conditions particulières créées par la PH métrie amènent généralement le sujet à modifier ses comportements habituels (alimentation, activité, ..) malgré les recommandations dispensées lors de sa mise en place,

- La PH métrie ne mesure que le PH acide et ne permet pas de détecter le reflux de sécrétions bilio pancréatiques au cours desquelles le PH est supérieur à 8

2- Autres méthodes :

- *L'impédancemétrie endoluminale œsophagienne* est une technique nouvelle qui permet d'identifier tout type de reflux qu'il soit gazeux, liquidien ou mixte. Son principe repose sur la détection de changements de résistance au courant électrique entre deux électrodes. Couplée à la pH métrie, elle a la capacité de différencier les reflux acides ($\text{pH} < 4$) des reflux non acides. Plus sensible que la pH métrie des 24 h, cette technique permet par ailleurs d'identifier les reflux proximaux. Sur le plan clinique, elle contribue, comme la pH métrie, à établir la relation temporelle entre un épisode de reflux et la plainte symptomatique du patient. [14,15]
- *La manométrie œsophagienne* permet d'identifier des troubles moteurs de l'œsophage et de rechercher des facteurs favorisant et aggravant le RGO tels que les épisodes de relâchement transitoire et d'hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage. La manométrie est recommandée lorsque se discute un traitement chirurgical. [2]
- *La scintigraphie gastro-œsophagienne au Tc99m* permet de mettre en évidence les inhalations pulmonaires pendant la période post-prandiale. Cette technique est le plus souvent réservée à des études cliniques. [2,16]
- *La bilimétrie (Bilitec®)* est une technique diffusée uniquement dans quelques centres de référence. Elle mesure la concentration en bilirubine par spectrophotométrie. Le but est de détecter les reflux bilio-pancréatiques qui peuvent résister au traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). [17]
- *Le test de perfusion acide de l'œsophage (test de Bernstein).*

METHODOLOGIE

1 - Description de l'étude :

On a mené une étude prospective auprès des malades asthmatiques pris en charge au niveau du CHU Hassan II de Fès à partir de mars 2010.

Cette étude consiste à faire remplir un questionnaire auprès de ces malades à la recherche de signes cliniques de RGO et aussi pour établir la sévérité de la maladie asthmatique et le degré de contrôle sous traitement. Par la suite, ces patients sont adressés au service d'explorations fonctionnelles digestives où ils vont bénéficier d'une PH métrie.

Sont inclus dans ce travail :

- Tout patient asthmatique âgé de plus de 15ans, suivi en consultation ou hospitalisé au service de pneumologie et chez qui le diagnostic d'asthme a été retenu selon les critères suivants :
 - Existence d'un syndrome obstructif (tiffeneau $<0,7$),
 - Réversibilité sous bêta2mimétiques avec gain de 200ml et de 12% sur le volume expiratoire maximum seconde (VEMS).
- Sont exclus de l'étude :
 - Tout patient n'ayant pas accepté de réaliser une PH métrie,
 - Les patients n'ayant pas toléré cet examen,
 - Les patients asthmatiques ne répondant pas aux critères d'inclusion,
 - Les malades ayant bénéficié d'une chirurgie œsogastrique,
 - Les malades ayant une pathologie affectant le sphincter inférieur de l'œsophage notamment la sclérodermie.

Le reflux gastro oesophagien est défini par un pourcentage de PH <4 supérieur à 5%.

Cette étude est faite en collaboration entre 3 services : le service de pneumologie, le service d'hépatogastroentérologie et celui d'épidémiologie et recherche clinique. Elle est sponsorisée par le CHU et la société marocaine des maladies de l'appareil digestif(SMMD).

2- Mode de recueil des données:

Le recueil des données se fait par un questionnaire composé de trois parties :

- 1ère partie : recueil des données démographiques, des antécédents médicaux et chirurgicaux, facteurs environnementaux
- 2ème partie : renseignement sur la maladie asthmatique, son degré de sévérité, le traitement et le degré de contrôle sous traitement.
- 3ème partie : recherche des signes cliniques de RGO, la notion de prise de médicaments anti sécrétoire et enfin les résultats de la PH métrie.

3- Moyens d'exploitation :

Toutes les données ont été codées et saisies avec le logiciel SPSS au sein du laboratoire d'épidémiologie et de santé publique de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès.

4- Considérations éthiques :

- Le consentement a été pris auprès des malades après leur information sur le déroulement et le but de cette enquête. La participation est complètement volontaire et ils avaient le droit de refuser.
- Les données personnelles des malades rassemblées pour l'étude ont été utilisées pour la recherche et ne seront en aucun cas révélées à n'importe qui en dehors de l'équipe de travail sur cette étude.

**Etude de Prévalence du reflux gastro-œsophagien chez une population de
patients asthmatiques de la région de Fès**

Cahier d'observation

Date de la Visite d'Inclusion |__|__| |__|__| |__|__|

Patient N° : |__|__|__|

IP : |__|__|__|__|__|__|

Identifiant du SUJET* |__|__|__|__|__| **TEL**

**(3 premières lettres du Nom et 2 premières lettres du Prénom)*

Age |_|_|_| ans

Sexe ☐ Masculin ☐ Féminin

Poids |_|_|_| Kg

Taille |_|_|_| cm

ANTECEDENTS MEDICO-CHIRURGICAUX

	Non	Oui	Si oui, préciser :
1. Tabagisme actif	☐	☐	
2. Tabagisme passif	☐	☐	
3. Tuberculose	☐	☐	
4. Infections respiratoires à répétition	☐	☐	
5. Atopie Familiale	☐	☐	
6. Sinusite chronique	☐	☐	
7. RGO	☐	☐	
8. Digestif	☐	☐	
9. Cardio-vasculaire	☐	☐	
10. ORL	☐	☐	
11. ATCD prise médicamenteuse	☐	☐	
12. Autres	☐	☐	

ENVIRONNEMENT DOMESTIQUE

1. Bien ensoleillé	“ Non	“ Oui
2. Bien aéré	“ Non	“ Oui
3. Présence de moisissures	“ Non	“ Oui
4. Présence de moquettes	“ Non	“ Oui
5. Présence d’animaux domestiques	“ Non	“ Oui, Préciser :.....
6. Présence de blattes	“ Non	“ Oui
7. Présence de plantes de maison	“ Non	“ Oui, Si Oui le nombre:
8. Présence d’arbres	“ Non	“ Oui, Préciser :.....

ENVIRONNEMENT PROFESSIONNEL

1. Profession

- Actuelle et Antérieure :

- Postes occupés :

- Substances manipulées :

2. Moyens de protection :

.....

Renseignements cliniques

ATOPIE PERSONNELLE

1. Rhinite allergique " Non " Oui P A R E O

ARIA : " Intermittente " Persistante " Légère " Modérée à sévère

2. Conjonctive allergique " Non " Oui P L O R

3. Dermate atopique " Non " Oui " Imprécis

4. Eczéma " Non " Oui

5. Allergie ou intolérance médic " Non " Oui

Si Oui : Quel médicament : (βlactamines, aspirine, AINS)

Type de réaction :

6. Allergie ou intolérance alimentaire " Non " Oui

Si Oui, préciser :

Type de réaction :

DEBUT DES SYMPTOMES :mois

SIGNES FONCTIONNELS RESPIRATOIRES :

1. Toux " Non " Oui 4. Dyspnée " Non " Oui

2. Expectoration " Non " Oui 5. Oppression thoracique " Non " Oui

3. Sifflements " Non " Oui 6. Autres " Non " Oui, préciser :... ..

7. Facteurs déclenchant

RGO	☐ Non	☐ Oui
Poussière de maison	☐ Non	☐ Oui
Climat	☐ Non	☐ Oui Si Oui, préciser :... ..
Emotion	☐ Non	☐ Oui
Odeurs fortes	☐ Non	☐ Oui
Autres	☐ Non	☐ Oui, préciser :... ..

8. Caractère saisonnier ☐ Non ☐ Oui, préciser :.....

EVALUATION DE LA GRAVITE DE LA MALADIE:

A. Sujet naïf :

Survenue des symptômes respiratoires la nuit : ☐ Non ☐ Oui

- Si Oui : ☐ < 2 fois / mois ☐ > 2 fois / mois ☐ > 1 fois /sem ☐ fréquentes
- Entre les exacerbations : ☐ Activité physique normale ☐ Perturbée ☐ Limitée
- Exacerbations diurnes : ☐ < 1 fois / sem ☐ > 1 fois / sem
☐ Tous les jours ☐ Symptômes continus
- Nature habituelle des exacerbations :
 - ☐ Brèves et intermittantes ☐
 - ☐ Modérées cédant sous traitement adapté ☐
 - ☐ Sévères nécessitant le recours aux urgences : ☐
 - ☐ Sévères ayant nécessité l'hospitalisation durant l'année précédente : ☐

B. Sujet non naïf : Traitement reçu

- ☐ Step I:
- ☐ Step II :
- ☐ Step III:
- ☐ Step IV:
- ☐ Step V:

EXAMEN PHYSIQUE

1. T°....., 2. TA (PAS/PAD).....(mmHg), 3. Pouls..... (pulsations/min),

4. FR....., 5. Taille (Cm), 6. Poids..... (Kg), 7. IMC.....

8. DEP théorique :....., DEP actuel :%

9. Examen pleuro pulmonaire :

.....

10. Examen cardio vasculaire : ICD : " Non " Oui

Si Oui, préciser :... ..

11. Autres :

BILAN INITIAL

1. Radio thorax :

.....

2. Spirométrie : (voir CR)

- VEMS :ml ;en% de la théorique; VEMS/CVF :%

Après β_2 :

- VEMS :ml ;en% de la théorique; VEMS/CVF :%

3. Tests cutanés :

" DP " Olivier " Blattes " Latex " Aspergillus " Chat

" DF " Blomia " Mimosa " Alternaria " 5 Graminées " Chien

EVALUATION DE LA MALADIE

- Asthme associé à une autre pathologie :
" Non " Oui, si oui la quelle (les quelles).....

- Asthme stade (sujet naïf) :
" I " II " III " IV

- Niveau de contrôle de la maladie (sujet non naïf)
" Totalement contrôlé " Partiellement contrôlé " Non contrôlé

- Traitement prescrit :

	Traitement1	Traitement2	Traitement3
o Step I:			
o Step II :			
o Step III:			
o Step IV:			
o Step V:			

Partie à compléter par le Gastroentérologue

TRAITEMENTS ASSOCIES

Au cours du dernier mois avant l'inclusion, le sujet suivait-il un traitement anti-sécrétoire et prokinétique ?

Oui ☐ Non ☐

Si oui, précisez ci-dessous :

Produit 1

Nom commercial : /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/

Dosage par unité : Posologie.....

Indication.....

Début de traitement : /_/_/_ /_/_/_ /_/_/_

Fin de traitement : /_/_/_ /_/_/_ /_/_/_

Jour Mois Année

Si poursuite du traitement, cocher la case : ☐

Produit 2

Si poursuite du traitement, cocher la case : ☐

Localisation du SIO

Manométrie ☐

Saut de PH ☐

Scopie ☐

Durée de l'examen

Analyse quantitative

	Position couchée	Position debout	Total
% de temps passé à PH inférieur à 4 (exposition œsophagienne)			
Nombre de reflux acide			
Nombre de reflux de plus de 5 minutes			
Durée de reflux le plus long			

Présence RGO : " Non " Oui

Symptômes respiratoires signalés au cours de la Ph-métrie

Symptôme	Heure	SI	IS	PAS

RESULTATS

1- Analyse descriptive

Durant la période d'étude, 181 malades ont été inclus : soixante deux malades avaient refusé de faire la pH-métrie ou ne sont pas présents à leurs rendez vous, vingt malades n'avaient pas toléré l'examen de pH-métrie. Chez 7 malades, il y a eu un problème technique de mise en place de la sonde ou de recueil des données. Finalement le nombre des malades qui ont été inclus définitivement dans l'étude était 92 malades.

L'âge moyen de nos patients était $48,7 \pm 12,46$ ans [15-75].

Il s'agit de 66 femmes et 26 hommes avec un sexe ratio à 2,53

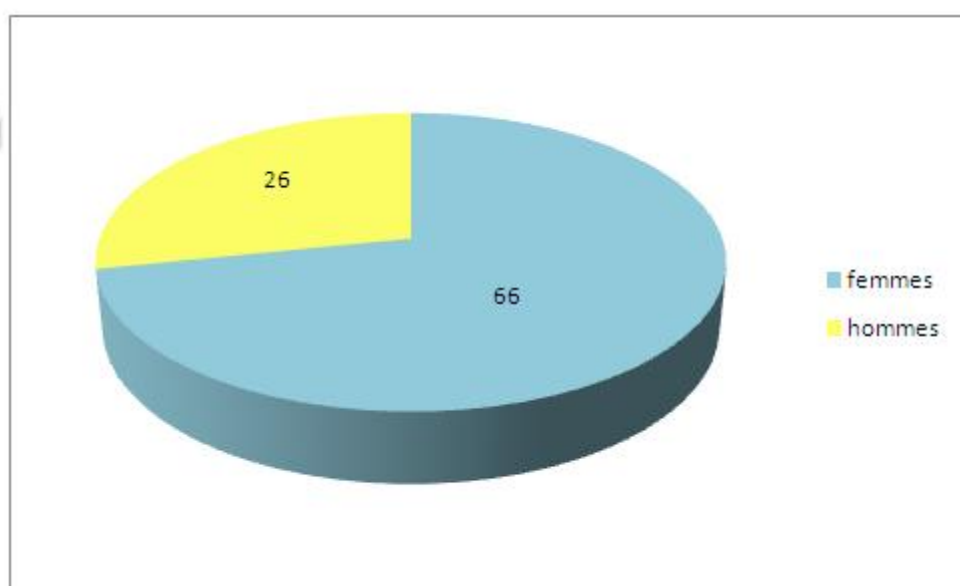


Figure 3 : Répartition des malades en fonction du sexe

Le tabagisme actif a été retrouvé chez 3,3% des malades et le tabagisme passif chez 15,38%.

L'obésité a été notée chez 32,97% de nos malades avec une moyenne de l'IMC à $28,71 \pm 6,22$ kg/m².

Une atopie familiale a été notée chez 23,33% des malades.

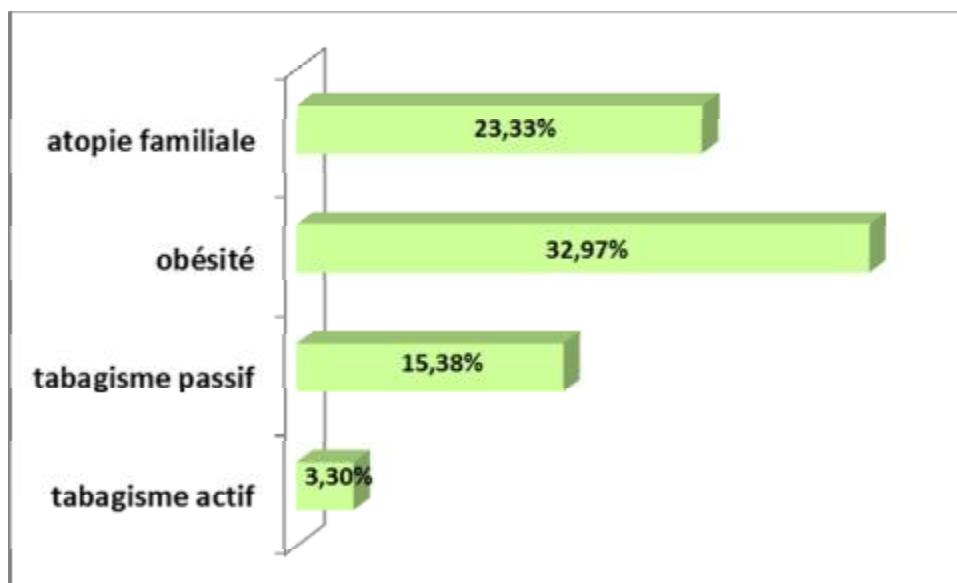


Figure 4 : les antécédents pathologiques de nos malades

La rhinite allergique était présente chez 61,8% de nos malades : elle était intermittente légère chez 34%, intermittente modérée chez 24% et persistante sévère chez 22%.

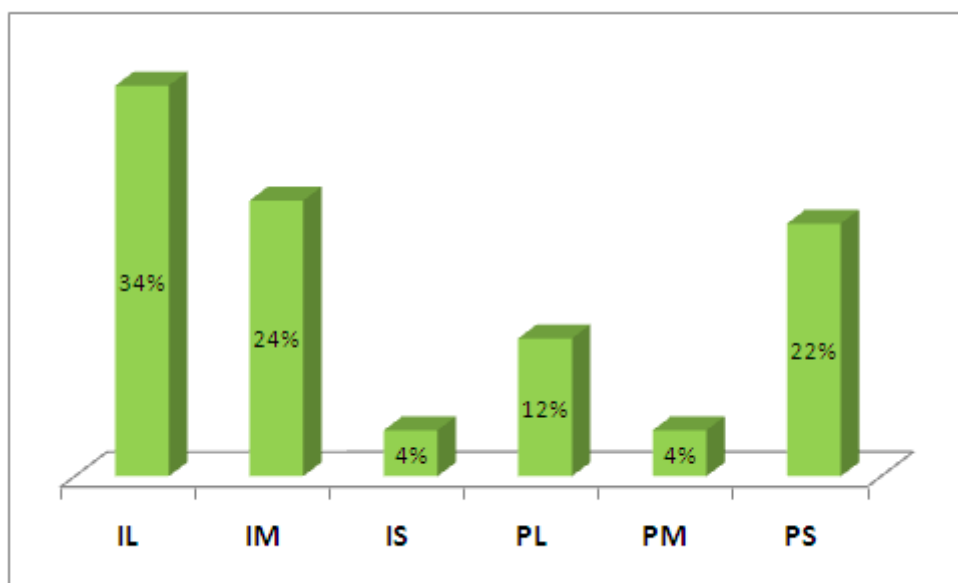


Figure 5 : classification de la rhinite allergique ARIA chez nos malades

On retrouvait une conjonctivite allergique chez 46,07% des malades, une dermatite atopique chez 2,22% et un eczéma chez 3,33%.

Une allergie alimentaire a été notée chez 8,89% de nos patients et une intolérance médicamenteuse chez 10,% avec l'aspirine comme médicament le plus incriminé (66,67%).

La moyenne de début des symptômes respiratoires était 47,79 mois+/- 75,48.

La symptomatologie clinique respiratoire était dominée par les sifflements retrouvés chez 98,88% des malades, l'oppression thoracique dans 93,26% des cas et la toux sèche chez 92,13%.

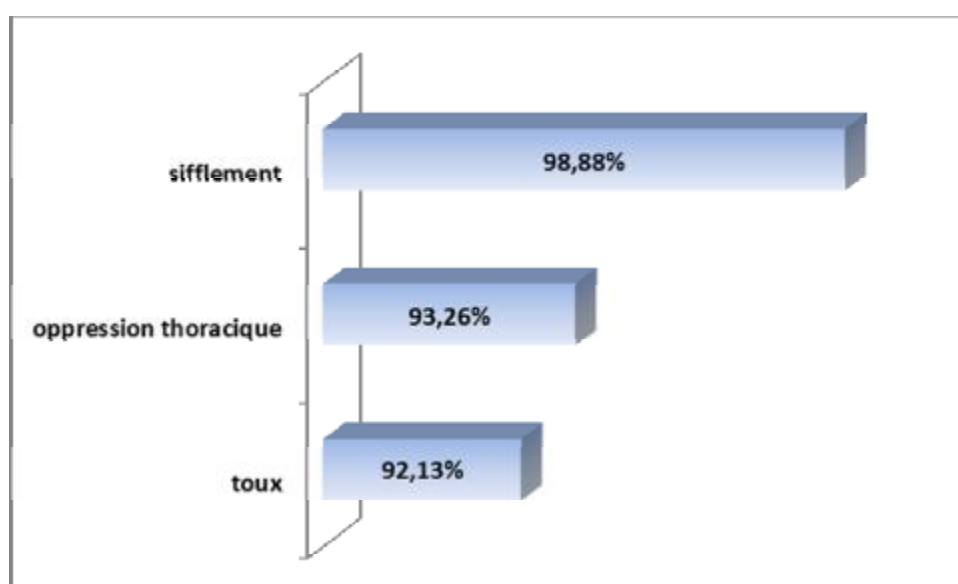


Figure 6 : signes cliniques de notre population de malades

La radiographie thoracique montrait des anomalies radiologiques chez 16,67% de nos malades à type de DDB chez 5 malades, une distension thoracique chez 3 malades

Sur le plan fonctionnel, à la spirométrie, la moyenne du tiffeneau était $0,64 \pm 0,1$ avec la moyenne du pourcentage du VEMS avant bronchodilatateurs à $0,59 \pm 0,18$.

Les tests cutanés ont été effectués chez 56 malades dont 27 étaient négatifs. Les autres étaient surtout positifs au DF et DP.

17,98% de nos malades étaient des sujets naïfs.

Aucun de nos patients n'était sous traitement palier 1. 6,67% étaient sous palier 2 ; 17,78% sous palier 3 ; 73,33% sous palier 4 et 2,22% sous palier 5.

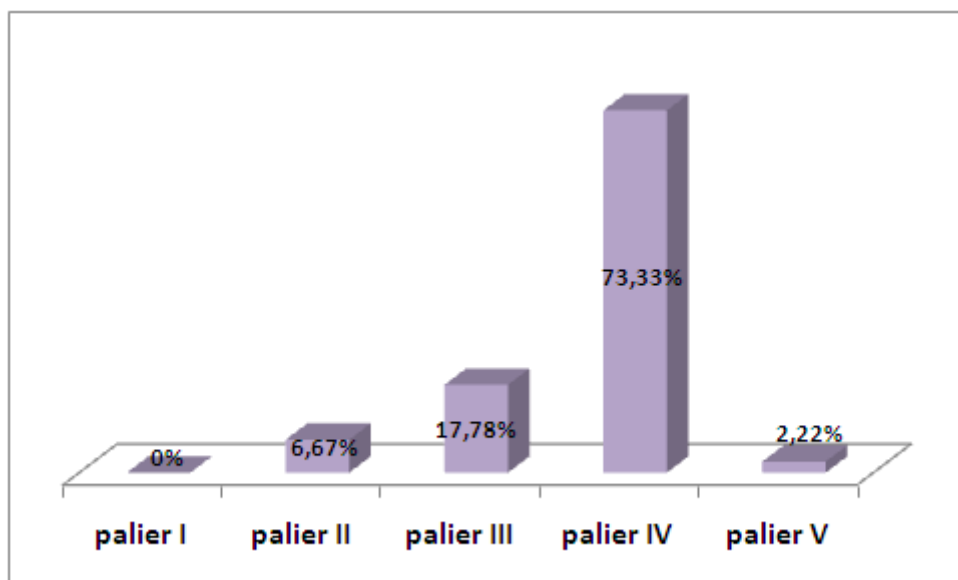


Figure 7 : paliers thérapeutiques de nos patients

50% de nos malades présentaient des signes nocturnes fréquents. Plus que la moitié (51,4%) avaient un recours >2 fois par semaine aux beta 2 mimétiques, 37,5% avaient une activité physique perturbée ou limitée et 22,5% présentaient des exacerbations continues.

L'asthme était non contrôlé dans 51,69% des cas, partiellement contrôlé dans 25,84% des cas et contrôlé chez 22,47% patients.

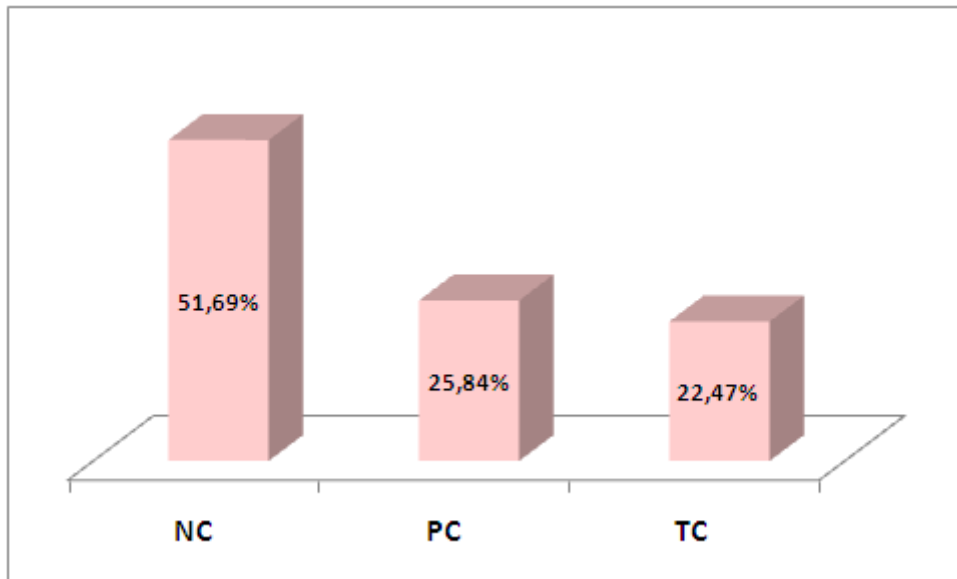


Figure 8 : niveau de contrôle des malades

Trente six malades soit 39,13% présentaient des signes cliniques de RGO.

Cinquante et un patient soit 55,43% avaient un RGO confirmé à la PH métrie.

Le RGO a été rapporté comme facteur déclenchant des symptômes respiratoires par 5,73% des patients.

2- Analyse uni variée

Nous avons divisé nos malades en 2 groupes : asthme avec RGO confirmé à la PH métrie (RGO+) et asthme sans RGO (RGO-) et nous avons fait une comparaison des données démographiques, cliniques, fonctionnels et thérapeutiques des deux groupes.

Sur le plan démographique, il n'a pas été noté de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne le sexe, l'IMC et le statut tabagique. Par contre, on a noté que le groupe des patients ayant un reflux confirmé était plus âgé que celui sans reflux avec une différence statistiquement significative. (tableau1)

Tableau 1 : Données démographiques de nos 2 groupes d'étude

	RGO+	RGO-	p
Sexe			
F	50%	50%	0.09
H	69.2%	30.8%	
Age (moyenne)	51.61+ / - 11.71	45.10+ / - 12.55	0.01
Obésité	53.3%	46.7%	0.5
IMC (moyenne)	28.47+ / - 6.59	28.99+ / - 5.88	0.71
Tabagisme actif			
Oui	66.7%	33.3%	0.67
Non	54.5%	45.5%	
Tabagisme passif			
Oui	50%	50%	0.68
non	55.8%	44.2%	

Sur le plan clinique, il n'a pas été noté de relation entre la présence de signes cliniques de reflux et la confirmation par PH métrie de ce reflux, et même le test Kappa de concordance était loin de 1 ($\kappa=0,09$).

En ce qui concerne la symptomatologie respiratoire, la toux était présente chez 54,9% des patients ayant un RGO+ versus 45,1% des RGO- mais sans différence statistiquement significative. Les sifflements et l'oppression thoracique étaient plus importants chez les patients ayant un reflux que l'autre groupe.

A la spirométrie, le rapport tiffeneau chez les patients présentant un reflux n'était pas très différent de ceux n'ayant pas de reflux tandis que le pourcentage de VEMS chez les patients ayant un reflux (57,96%) était plus bas que chez ceux sans RGO (62,32%). (Tableau 2)

Tableau 2 : Données cliniques et fonctionnels des deux populations

	RGO+	RGO-	p
Début des symptômes (moyenne)	53.06+ / - 82.58	41.60+ / - 66.63	0.48
Signes cliniques de RGO			
Oui	66.7%	33.3%	0.08
Non	48.2%	51.8%	
Toux			
Oui	54.9%	45.1%	0.54
Non	42.9%	57.1%	
Sifflement			
Oui	53.4%	46.6%	0.35
Non	100%	0%	
Oppression thoracique			
Oui			0.13
Non	51.8%	48.2%	
	83.3%	16.7%	
Spirométrie			
VEMS%(préβ)	57.96+ / - 18.25	62.32+ / - 17.7	0.25
VEMS/CV(préβ)	64.68+ / - 10.33	63.76+ / - 9.55	0.66

En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique, pour les asthmatiques ayant un asthme léger à modéré, 54,5% avait à la PH métrie un RGO+ et 45,5% un RGO-. Cependant, Plus que la moitié des patients (55,9%) ayant un asthme sévère présentent un RGO contre 44,1% ne le présentant pas mais cette différence n'était pas statistiquement significative non plus.

A noter que tous nos malades sous palier 5 avaient un reflux gastro-œsophagien.

Il n'a pas été noté d'impact de la présence du reflux sur le niveau de contrôle d'asthme (tableau 3)

Tableau3 : paliers thérapeutiques et niveau de contrôle d'asthme dans les deux groupes

	RGO+	RGO-	P
Traitement			
Palier2	33.3%	66.7%	0.3
Palier3	66.7%	33.3%	
Palier4	54.5%	45.5%	
Palier5	100%	0%	
Symptômes nocturnes	58,3%	41,7%	0,5
Utilisations de $\beta_2 > 2x/sem$	54,1%	45,9%	0,3
Exacerbations fréquentes			
	62,5%	37,5%	0,4
Niveau de contrôle			
TC ¹			0.86
PC ²	60%	40%	
NC ³	52.17%	47.83%	
	54.35%	45.65%	

1 : totalement contrôlé

2 : partiellement contrôlé

3 : non contrôlé

DISCUSSION

Des données épidémiologiques suggèrent que 30 à 90% des asthmatiques ont un reflux gastro œsophagien et que les signes respiratoires dû à l'asthme sont plus accentués chez les patients ayant un reflux.

Ceci suggère que l'acidité œsophagienne peut être en cause d'une bronchoconstriction et de ce fait aggraver l'obstruction chez les patients asthmatiques.

Les autres mécanismes en cause ont été détaillés au préalable dans notre travail.

Dans notre étude, la prévalence clinique du RGO était 39,1%. Elle était plus importante que celle retrouvée dans l'étude de T.Shirai et coll [18] (22%), d'A.Sharifi et coll [19] (27,2%) et celle de Gulfidan Aras [20] (25,4%) mais moins importante que la prévalence retrouvée par Fulvio Braidò [21] de 80% et dans la revue de la littérature portant sur 10 études réalisée par B.D.Havemann [22] où la prévalence avoisinait les 60%.(tableau 4)

Tableau 4 : Etudes faisant état de la prévalence des symptômes de reflux chez les personnes souffrant d'asthme

Référence	Nombre de cas	Pays	Prévalence clinique de RGO
T.Shirai [18]	132	Japan	22%
A.Sharifi [19]	92	Iran	27,2%
Gulfidan Aras [20]	60	Turkie	25,4%
Fulvio Braidò [21]	Revue de littérature	Italie	80%
B.D.Havemann [22]	Revue de littérature (28 études)	Etats unis	59,9%
Notre étude	92	Maroc	39,1%

Une étude a été menée par D.Lakmali [23] sur deux groupes de patients : sujets asthmatiques et sujets contrôles ayant des caractéristiques démographiques rapprochées. Chez ces patients, on a comparé les symptômes cliniques de RGO, le reflux confirmé par PH métrie, la motilité œsophagienne objectivée par manométrie et les lésions endoscopiques vu par fibroscopie digestive. Les résultats montraient une moyenne de symptômes de reflux plus importante chez les patients asthmatiques, un reflux acide proximal chez 66,7% des asthmatiques et distal chez 73,3%, une médiane de temps de PH acide <4 plus élevée chez les asthmatiques présentant des signes cliniques de reflux que ceux sans symptomatologie digestive. Chez les 27 asthmatiques ayant bénéficié d'une endoscopie digestive, 17 avaient un aspect endoscopique normal, 9 une œsophagite grade 1 et 1 une œsophagite grade 2 (ce patient avait un score de reflux positif).

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié d'une fibroscopie digestive.

A la PH métrie, dans notre étude, la prévalence de reflux chez nos asthmatiques était 55,4%. Ce chiffre rejoint celui retrouvé dans la revue de littérature faite par B.D.Havemann [22] où la prévalence moyenne était 50,9%. Il est plus important que celui retrouvé par Fulvio Braidò [21] (38%). (Tableau 5)

Tableau 5 : Les études dans lesquelles une PH métrie de 24 heures a été réalisée chez les patients souffrant d'asthme

Références	Pays	Prévalence de RGO à la PH métrie
Fulvio Braidò [21]	Italie	38%
B.D.Havemann [22]	Etats unis	50,9%
Notre étude	Maroc	55,4

Dans l'étude de Toni O et coll [24], incluant 107 patients asthmatiques, la pH métrie de 24 h a objectivé un RGO acide dans 53% des cas. Al-Asoom.L et coll [25] a étudié la prévalence du RGO acide à la pH métrie de 24 h chez une population de 50 asthmatiques objectivant une prévalence de 44%, a trouvé que la présence de symptômes nocturnes et l'enrouement de la voie étaient d'important prédicateurs cliniques du RGO chez un asthmatique, et les patients avec un asthme difficile doivent bénéficier d'une pH métrie vu la prévalence assez importante du reflux silencieux.

Il est important de souligner que plusieurs patients peuvent avoir un RGO à la PH métrie sans signe clinique typique : dans notre série, 52,9% de nos malades ont un RGO à la PH métrie sans signe clinique. Ce pourcentage est nettement supérieur à celui trouvé par Irwin et coll (24%) et Harding et coll qui est de 29%. Ceci suggère l'importance de réaliser une recherche systématique du RGO par PH métrie chez nos patients asthmatiques. [26]

Sur le plan démographique, dans notre étude, il n'existait pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne le sexe, l'obésité et l'IMC entre les asthmatique avec RGO+ et ceux avec RGO-. Ceci rejoint les résultats de l'étude de T.Shirai et coll, de A.Sharifi et coll et de Gulfidan Aras [18-20]. Par contre, dans l'étude de Ossur I Emilsson et coll [27], les asthmatiques ayant un RGO+ avait un index de masse corporelle plus élevé.

En ce qui concerne l'âge, notre étude a mis en évidence que les asthmatiques ayant un RGO+ étaient plus âgés que les sujets sans reflux. Ceci rejoint les résultats de l'étude d'Ossur I Emilsson et coll [27]. Par contre, dans l'étude de T.Shirai et coll [18], la population d'asthmatiques ayant un reflux était plus jeune.

Sur le plan clinique, on n'a pas pu établir de relation entre la symptomatologie respiratoire à savoir la toux, le wheezing, l'oppression thoracique et le RGO.

Ceci est différent des résultats retrouvés dans l'étude d'Ossur I Emilsson et coll [27] où une relation statistiquement significative ; après ajustement au sexe, âge, statut tabagique et IMC ; a été retrouvée entre le reflux persistant et les signes respiratoires à savoir le wheezing, l'oppression thoracique, la dyspnée et la toux.

Sur le plan fonctionnel, dans notre série, il n'a pas été noté de relation entre la présence de RGO et le rapport de tiffeneau et le pourcentage de VEMS avant utilisation de bronchodilatateurs. Ces mêmes constatations ont été notées dans l'étude d'Ossur I Emilsson et coll [27]. Par contre, dans l'étude de Gulfidan Aras [20] réalisée auprès de 60 patients asthmatiques et 60 sujets contrôles, les malades présentant comme signe clinique des régurgitations n'avaient pas de différence statistiquement significative sur les données spirométriques. Cependant, ceux présentant une dysphagie avaient une moyenne de VEMS et de tiffeneau plus bas dans le groupe asthmatique.

Dans notre étude, nous n'avons pas pu établir de relation entre le RGO et le contrôle d'asthme. La sévérité et le non contrôle de l'asthme n'étaient pas corrélé à la présence de RGO acide. Ceci rejoint les résultats des études d'A Sharifi et Gulfidan Aras [19,20]. Par contre, T Shirai [18] ainsi que T.Ishizuka et coll [28] ont montré que les patients asthmatiques avec reflux ont un score de qualité de vie (ACT score) plus bas avec un asthme plus sévère.

Dans une étude [29] faite auprès de 226 asthmatiques, 15,4% des patients n'ayant pas de reflux avaient un asthme contrôlé versus 4,5% des patients ayant un reflux. Par ailleurs, 44,3% des patients ayant un RGO ont un asthme non

contrôlé par rapport à 32,3% dans asthmatiques sans reflux. En plus, un score de reflux élevé était associé à un score de qualité de vie (ACT score) bas.

Dixon [30], dans une étude englobant 402 asthmatiques, n'avait pas trouvé de relation entre la présence de RGO et le niveau de contrôle d'asthme chez les patients obèses.

Dans la revue de littérature (10 études) faite par B.D.Havemann [22], seule 3 travaux évaluaient la présence de signes de reflux chez les patients asthmatiques en comparant la sévérité de l'asthme avec la présence, fréquence et gravité des symptômes cliniques de reflux. Une de ces études faite en Italie a montré qu'une grande proportion des patients ayant un asthme sévère présentent au moins 2 fois par semaine un pyrosis et/ou des régurgitations par rapport à ceux présentant un asthme léger à modéré ($p < 0,03$). Les signes cliniques de reflux étaient présents chez 30% des asthmes légers, 46% des asthmes modérés et 70% des asthmes sévères.

Certains médicaments contre l'asthme comme la théophylline et les bêta 2 mimétiques sont connus pourvoyeurs de relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO).

Dans notre étude, aucun patient n'était sous théophylline et il n'a pas été de relation entre l'utilisation accrue de β_2 mimétiques et la présence de signes cliniques ou à la PH métrie de RGO.

Dans une étude, sous théophylline les symptômes de RGO avaient augmenté de 170 % dans le groupe théophylline par rapport au groupe placebo [31]. Sous bêta 2 mimétiques la réduction de la pression du SIO semble être dose dépendante. [32]

Sur le plan thérapeutique, plusieurs études ont analysé l'impact d'un traitement médical par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sur l'asthme mais les résultats n'étaient pas concluants. Certains rapportent une certaine efficacité

sur la symptomatologie respiratoire, d'autres sur la spirométrie aussi tandis que dans d'autres études, il n'a pas été identifié de bénéfice [33]. Dans l'étude de Littner et coll [34], Le traitement du RGO symptomatique chez les asthmatiques semble entraîner une amélioration de la fonction pulmonaire et de la qualité de vie ainsi qu'une diminution des exacerbations. En revanche, dans l'étude de Mastronarde JG et coll [35], chez les asthmatiques mal contrôlés et peu ou asymptomatiques sur le plan de leur RGO, le traitement par IPP n'apporte pas de meilleur contrôle de leur maladie ni d'amélioration de leur fonction respiratoire ou de leur qualité de vie.

Certes, un certain nombre de malades asthmatiques tirent bénéfice du traitement médical anti reflux mais il est difficile d'identifier ce groupe ou de prédire la réponse individuelle de chaque patient.

On n'a pas de consensus sur la dose d'IPP qu'on doit administrer ni la durée mais il est préférable de donner une double dose d'IPP avec une évaluation de l'efficacité entre 8 et 16 semaines. On sait que le pic de sécrétion acide gastrique a lieu vers 21 h, et qu'il est donc préférable de prendre les IPP le soir ou en deux prises en cas de symptômes respiratoires associés. [36]

Dans notre étude, on a traité nos malades par IPP double dose pendant 3 mois mais on n'a pas évalué l'impact du traitement sur l'asthme puisque ça ne faisait partie de l'objectif de notre étude.

Le traitement chirurgical du reflux est proposé après échec du traitement médical d'un reflux confirmé par PH métrie.

La fundoplicature de Nissen est la méthode clé. Elle a montré son efficacité sur l'amélioration des symptômes respiratoires liés à l'asthme dans une étude menée par Silva et coll [37] sur 30 patients asthmatiques ayant un RGO confirmé par PH métrie et dont les symptômes cliniques ne se sont pas améliorés par IPP double dose. Chez les patients asthmatiques qui avaient des exacerbations

fréquentes avec recours à l'hôpital, on a noté une diminution du nombre d'hospitalisation pour asthme, d'absence de travail, diminution du recours à la ventilation mécanique, une amélioration de l'activité physique une diminution du recours aux bêta2mimétiques courte durée ainsi qu'aux stéroïdes oraux.

CONCLUSION

A travers les résultats de notre étude et ceux de la revue de la littérature, on ne peut pas affirmer qu'il existe une relation cause effet entre asthme et RGO mais certes un grand nombre de malades asthmatiques ont un RGO et ceci a un impact sur leur qualité de vie, le niveau de contrôle et la sévérité de leur maladie.

Pour ceci on peut conclure à :

- 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 [38]. 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.
- Chez l'asthmatique bien stabilisé par un traitement médical classique, rien ne justifie la recherche systématique d'un RGO s'il n'existe pas de symptomatologie digestive.
- Chez l'asthmatique instable malgré un traitement antiasthmatique classique ou chez les patients nécessitant un traitement à fortes doses de corticoïdes inhalés voire une corticothérapie par voie générale, la recherche de signes négligés de RGO doit être systématique. La mise en évidence de signes ORL chroniques (pharyngite, irritation de la margelle pharyngée) est un élément d'orientation intéressant facile à rechercher à l'examen clinique. En cas de doute, et tout particulièrement si aucune autre cause d'instabilité n'a pu être identifiée, la réalisation d'un test thérapeutique paraît logique compte tenu de la fréquence de l'association RGO–asthme. Il semble préférable d'utiliser des posologies

élevées d'inhibiteurs de la pompe à protons (doublement des doses) et de se donner un recul suffisant (plus de 8 semaines) avant d'apprécier l'efficacité éventuelle. Le traitement chirurgical du reflux ne peut être raisonnablement proposé qu'aux asthmatiques chez lesquels le traitement médical, ayant fait la preuve de son efficacité, ne peut être suspendu sans entraîner une dégradation de la symptomatologie respiratoire ou chez ceux, pour lesquels une corrélation entre les épisodes de RGO et la symptomatologie respiratoire a été confirmée par des examens complémentaires type pH métrie.

Notre étude n'est que le début d'un travail qui doit encore inclure plus de malades pouvant ainsi établir plus de corrélation entre le RGO et son impact sur la maladie asthmatique.

Il serait aussi intéressant de faire le suivi ultérieur de nos malades asthmatiques reflueurs mis sous IPP et voir la prévalence de bonne réponse au traitement sur le plan clinique mais aussi fonctionnel.

REFERENCES

[1]www.ginasthma.org

[2]S. Dirou, P.Germaud, S. Bruley des Varannes, A. Magnan, F.X. Blanc. Reflux gastro oesophagien et pathologies respiratoires chroniques. Revue des maladies respiratoires 2015.

[3].S.Boumezaoued, B. Amara. Prévalence du reflux gastro-oesophagien chez une population de patients asthmatiques de la région de Fès. Mémoire de fin de spécialité. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès. 2011-2012.

[4]T.O. Kiljander et J.O.Laitinen. The prevalence of gastroesophageal reflux disease in adult asthmatics. Chest, vol 126,n°5, p. 1490-1494, nov 2004.

[5].J.X.Zhang, X.B.Zhan, C.Bai, Q.Li. Belching, regurgitation, chest tightness and dyspnea : not gastroesophageal reflux disease but asthma. World J Gastroenterol 2015 February 7;21(5): 1680-1683.

[6].A.Didier, L.Têtu, M.Miguérès. Asthme et reflux gastro oesophagien. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 44(2004) ;79-82.

[7] V.Sellam, C-H.Marquette. Manifestations respiratoires du RGO chez l'adulte : explorer le RGO ou traiter d'emblée ? Revue française d'allergologie 50 (2010) : 267-269.

[8]M.Miguères, A. Didier. Asthme et reflux gastro-oesophagien. Où en est-on ? Revue française d'allergologie 52 (2012) 385-387.

[9]S. Bruley Des Varannes. Exploration fonctionnelle du RGO. Gastroenterol Clin Biol 2006 ;30 :742-749.

[10].B. Le Luyer, I. Lebeurier, J.Boulloche, P. Le Roux. PHmétrie dans le reflux gastro oesophagien : aspect méthodologique et indications. Journal de pédiatrie et de puériculture, n°5, 1995.

[11]O. Farret , C. Thiolet, D. Mennequier, C. Nizou. Explorations fonctionnelles dans le reflux gastro-oesophagien. EMC-Chirurgie 1 (2004) 455-465.

- [12]Picon L, Bruley Des Varannes S. Recommandations pour la pratique de la pH-métrie oesophagienne chez l'adulte.*Gastroentérol Clin Biol* 2000;24:931–943.
- [13] Bruley des Varannes S, Scarpignato C. Modalités et critères diagnostiques de la pH-métrie oesophagienne. *Gastroentérol Clin Biol* 1999;23(suppl1bis):S21–S30.
- [14]F.Zerbib, D.Sifrim. la mesure de l'impédance oesophagienne dans le reflux gastro oesophagien: resultants et perspectives. *Gastroentrol Clin biol* 2003 ;27 :451-4.
- [15]M.F.Vela, L.Camacho-Lobato, R.Srinivasan, R.Tutuian, P.O.Katz, D.O. Castell. Simultaneous intraoesophageal impedance and PH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux : effect of omeprazole. *Gastroenterology* 2001;120: 1599-606.
- [16] A.M.Ravelli, M.B. Panarotto, L.Verdoni et al. Pulmonary aspiration shown by scintigraphy in gastroesophageal reflux-related respiratory disease. *Chest* 2006;130:1520-6.
- [17]M.F.Vaezi, R.G.Lacamera, J.E.Richter. Validation studies of bilitec 2000: an ambulatory duodenogastric reflux monitoring system. *Am J Physiol* 1994;267:G1050-7.
- [18]T.Shirai, M.Mikamo, T.Tsuchiya, Y.Shishido, T.Akita and al. Real-world effect of gastroesophageal reflux disease on cough-related quality of life and disease status in asthma and COPD. *Allerology international* 64(2015) 79-83.
- [19]A. Sharifi, K.Ansarin. Effect of gastroesophageal reflux disease on disease severity and characteristics of lung functional changes in patients with asthma. *J Cardiovasc thorac Res*, 2014, 6(4), 223-228.

- [20]G.Aras, D.Kanmaz, F.Kadakal, S.Purisa, K.Sonmez, E.Tuncay and A. Ozdemir. Gastroesophageal reflux disease in our asthma patients: the presence of dysphagia can influence pulmonary function. Multidisciplinary respiratory medicine 2012, 7:53.
- [21]F.Braido. Failure in asthma control: reasons and consequences. Hindawi Publishing Corporation Scientifica. Volume 2013, article ID 549252, 15 pages.
- [22]B.D.Havemann, C.A. Henderson, H.B. El-Serag. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. Gut 2007; 56: 1654-1664.
- [23]D.Lakmali Amarasin, A.Pathmeswaran, A.S.Dassanayake, A.P.de Silva, C.D.Ranasinha and J.de Silva. Eosophageal motility, vagal function and gastroesophageal reflux in a cohort of adult asthmatics. BMC Gastroenterology 2012,12:140.
- [24] T. O. Kiljander, E. R. Salomaa, E. K. Hietanen, et E. O. Terho, « Gastroesophageal reflux in asthmatics: A double-blind,placebo-controlled crossover study with omeprazole », Chest, vol. 116, no. 5, p. 1257-1264, nov. 1999.
- [25] lubna al-asoom, abdullah m. al-rubaish, abim, hassan a. el munshid, awatif n. al-nafaie, huda a. bukharie, ibrahim s. abdulrahman. Gastroesophageal reflux in bronchial asthma patient's saudi med j 2003; vol. 24 (12): 1364-1369
- [26] Irwin RS, Curley FJ, French CL. Difficult-to-control asthma: contributing factors and outcome of a systematic management protocol. Chest 1993; 103:1662–1669
- [27] O.I.Emilsson, A.Bengtsson, K.A.Francklin, K.Toren, B.Benediktsdottir and al. Nocturnal gastro-oesophageal reflux, asthma and symptoms of OSA: a longitudinal, general population study. Eur Respir J 2013; 41: 1347-1354.

- [28] T Ishizuka et al. The effects of concomitant GERD, dyspepsia and rhinosinusitis on asthma symptoms and FeNO in asthmatic patients taking controller medications. *Journal of asthma and allergy*, 2014;7.
- [29] T. K. Cheung, B. Lam, K. F. Lam et al., "Gastroesophageal reflux disease is associated with poor asthma control, quality of life, and psychological status in Chinese asthma patients," *Chest*, vol. 135, no. 5, pp. 1181–1185, 2009.
- [30] A. E. Dixon, E. M. Clerisme-Beaty, E. A. Sugar et al., "Effects of obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease on asthma control in obesity," *Journal of Asthma*, vol. 48, no. 7, pp. 707–713, 2011
- [31] T. Ekström, B. R. Lindgren, et L. Tibbling, « Effects of ranitidine treatment on patients with asthma and a history of gastro-oesophageal reflux: a double blind crossover study », *Thorax*, vol. 44, no. 1, p. 19-23, janv. 1989.
- [32] M. D. Crowell, E. N. Zayat, B. E. Lacy, A. Schettler-Duncan, et M. C. Liu, « The effects of an inhaled beta(2)-adrenergic agonist on lower esophageal function: a dose-response study », *Chest*, vol. 120, no. 4, p. 1184-1189, oct. 2001.
- [33] S. Jouneau. Le reflux gastro oesophagien en pneumologie. *Rev Mal Respir Actual* 2010 ; 2 : 469-473.
- [34] Littner MR, Leung FW, Ballard ED, 2nd, Huang B, Samra NK : 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.
- [35] Mastronarde JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, Teague WG, Wise RA : Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 1487-99.

- [36] J.B. Martinot ,A. Malfroot ,X.Van der Brempt, M. Scaillon. Reflux gastro-oesophagien et asthme, les frères ennemis ? Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 45 (2005) 357–359.
- [37] A.P.C.de Silva, V.Tercioti-Junior, L.R.Lopes, J.S.Coelho-Neto, L.Bertanha and al. Laparoscopic antireflux surgery in patients with extra esophageal symptoms related to asthma. ABCD Arg Bras Cir Dig 2014;27(2): 92-95.
- [38] Conférence de consensus. RGO de l'adulte : diagnostic et traitement. Gastroentorol Clin Biol 1999;23:66–71.