

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès



Mémoire de fin de spécialité
Option PNEUMO PHTISIOLOGIE

PREVALENCE DU REFLUX GASTRO-
ŒSOPHAGIEN CHEZ UNE POPULATION DE
PATIENTS ASTHMATIQUES DE LA REGION DE
FES

Dr. BOUMEZAOUED SAADIA

Encadré par : Pr. B.AMARA

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	3
MATERIEL ET METHODES.....	5
a. Critères d'inclusion	6
b. Critères d'exclusion	6
c. Modalités de l'étude	7
d. Recueil des données.....	7
e. Analyse statistique	8
f. Technique de pH-métrie	19
RESULTATS	22
1. Analyse descriptive	24
2. Etude analytique	30
DISCUSSION	35
CONCLUSION	45
PERSPECTIVES.....	47
BIBLIOGRAPHIE	49

INTRODUCTION

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes. Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est soupçonné être un facteur causal, mais la relation entre le RGO et l'asthme reste controversée.

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans cette relation potentielle sont encore hypothétiques, bien que deux mécanismes principaux soient généralement acceptés, le réflexe broncho constricteur et la micro inhalation d'acide. [1]

Une relation possible entre la sévérité du RGO et de celle de l'asthme a été rapportée.[2]

La prévalence du RGO n'est pas précisément connue chez les asthmatiques; elle a été estimée entre 32 à 82%.[3]

Dans une revue de la littérature sur l'association entre le RGO et asthme, Havemen.D et coll [2], a trouvé que, la moyenne de la prévalence du RGO diagnostiqué par la surveillance du pH était de 51%. Ces valeurs chez les personnes souffrant d'asthme sont sensiblement plus élevées que ceux rapportés dans la population générale (10-20%)[2,4] .

Cette constatation nous a conduit à mener une étude prospective pour :

- Evaluer la prévalence du RGO dans une population d'asthmatiques en se basant sur les symptômes et les données de la pH-métrie,
- Evaluer la prévalence du RGO chez les patients asthmatiques ne présentant pas de signes cliniques en rapport avec un RGO.
- Préciser l'effet du RGO sur la sévérité et le contrôle de l'asthme

MATERIEL
ET
METHODES

Nous avons mené une étude prospective au niveau du CHU Hassan II de FES en collaboration entre le service d'hépatogastroenterologie, le service de pneumologie et le service d'épidémiologie et de recherche clinique.

L'étude est sponsorisée par le CHU Hassan II de Fès et la société marocaine des maladies de l'appareil digestive (SMMAD). L'étude a débuté en mars 2010.

a. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus tous les patients asthmatiques âgés de plus de 15 ans suivis à la consultation de pneumo allergologie ou hospitalisés pour une symptomatologie respiratoire et chez qui le diagnostic d'asthme était retenu selon les critères de l'ATS (American thoracic society).

b. Critères d'exclusion :

- Nous avons exclus de l'étude tous les patients n'ayant pas accepté de réaliser une pH-métrie ainsi que les patients n'ayant pas supporté cet examen.
- Les patients ayant bénéficié d'une chirurgie œsogastrique
- Les patients ayant une pathologie affectant le sphincter inférieur de l'œsophage notamment la sclérodermie.
- Les patients asthmatiques ne répondant pas aux critères d'inclusion.

c. les modalités de l'étude :

- ü Le diagnostic de l'asthme était retenu selon les critères de l'ATS :
 - sur l'existence d'un syndrome obstructif (VEMS/CVF < 70%.)
 - qui est réversible sous bêta2mimétiques, documenté par une augmentation de 12% du volume expiratoire maximum seconde (VEMS) et une augmentation de 200 ml soit du VEMS ou de la capacité vitale fonctionnelle (CVF).
- ü Le reflux gastro-œsophagien (RGO) clinique typique est retenu sur la présence d'un pyrosis et/ou de régurgitations survenant au moins une fois par semaine.
- ü Le RGO à la pH-métrie est défini par un pourcentage de pH < 4 supérieur à 5%.
- ü Le patient est vu en consultation de pneumologie et lorsque le diagnostic d'asthme est établi selon les critères de l'ATS, il est adressé en consultation de gastroentérologie où un RDV de pH-métrie lui est donnée.

d. Recueil des données :

Les résultats étaient recueillis prospectivement sur une fiche d'exploitation préétablie par le pneumologue et le gastroentérologue comprenant (voir page 14) trois rubriques :

Ø Première rubrique :

- Les caractéristiques démographiques : âge, sexe, IMC
- Les antécédents médicaux, chirurgicaux et toxiques
- Les facteurs environnementaux domestiques et professionnels des patients.

Ø Deuxième rubrique :

- Les renseignements cliniques concernant la pathologie asthmatique
- L'évaluation de la sévérité de la maladie asthmatique
- Le classement de la sévérité de la maladie asthmatique
- Les traitements en cours

Ø Troisième rubrique :

- Nous avons recherché les signes de RGO et la notion de prise de prokinétiques ou antisécrétoires le mois précédent la pH-métrie

e. Analyse statistique

- ü La première étape de l'analyse consiste en une description des différentes variables de l'étude dans l'ensemble de l'échantillon et puis dans chacune des strates. Les résultats sont présentés sous forme de moyennes \pm écart-types ou de pourcentages avec IC 95%.
- ü Au cours de la deuxième étape, des comparaisons des moyennes et de pourcentages entre les différents groupes sont réalisées en utilisant les tests paramétriques classiques (test de Chi² et test de Student). Les associations entre les différents facteurs de risque sont étudiées en analyse univariée puis multivariée par régression logistique.
- ü Les données manquantes sont exclues de l'analyse et le seuil de signification $p < 0.05$ est retenu.

**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)*

Partie à compléter par le Pneumo-phtisiologue

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 | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui | 4. Dyspnée | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui |
| 2. Expectoration | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui | 5. Oppression thoracique | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui |
| 3. Sifflements | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui | 6. Autres | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui, préciser :... .. |

7. Facteurs déclenchant

- | | | | | |
|---------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------|-------|
| RGO | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui | | |
| Poussière de maison | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui | | |
| Climat | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui | Si Oui, préciser :... | |
| Emotion | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui | | |
| Odeurs fortes | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui | | |
| Autres | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> 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 :
 - o Brèves et intermittantes
 - o Modérées cédant sous traitement adapté
 - o Sévères nécessitant le recours aux urgences :
 - o 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
○ Step I:
○ Step II :
○ Step III:
○ Step IV:
○ 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 :

Résultat de la Ph-metrie œsophagienne

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

f- Technique de pH-métrie :

i. Matériel :

- Sonde de pH-métrie en antimoine à usage unique.
- Boîtier dont l'autonomie est maintenue pendant 24 heures par une pile (Photo 1).

ii. Technique

- Après avoir expliqué au patient le déroulement de l'examen.
- Introduction des données du patient dans l'ordinateur
- Calibration de la sonde de pH-métrie dans le pH 4 puis le pH 7.
- Patient en position assise
- Ensuite la sonde sera introduite par la narine et descendue progressivement dans l'œsophage jusqu'à l'estomac sous contrôle du pH.
- Une fois le pH est acide, il témoigne de la présence de la sonde au niveau l'estomac.
- La sonde est retirée progressivement jusqu'au saut du pH témoignant de la présence de la sonde au niveau du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO).
- Ensuite la sonde sera retirée et mise en place 05 cm au dessus du SIO.
- La sonde sera fixée à l'arcade nasale et derrière l'oreille.
- Les informations seront ensuite envoyées à un boîtier qui est gardé continuellement avec le malade durant 24 heures (Photo 2).
- Le patient reçoit également une feuille lui permettant de décrire en détail les symptômes qu'il ressent et leur horaire. Cette étape est primordiale car elle permet de mettre en relation ce que ressent le patient avec les tracés obtenus.
- L'examen dure 24h.
- À la fin de l'examen les données seront transférées à l'ordinateur

- L'existence de reflux est défini par un pourcentage de $\text{pH} < 4$ supérieur à 5% (Fig. 1)
- Une analyse du RGO nocturne et diurne a été réalisée ainsi qu'en position couchée et debout.



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

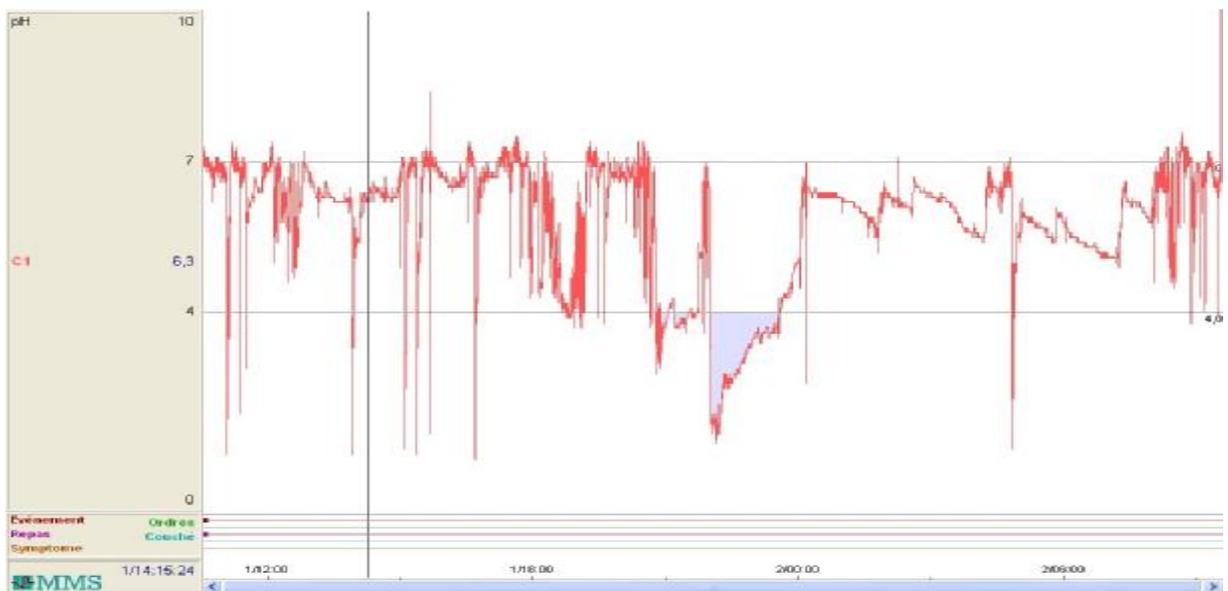


Fig 1 : Tracé de pH-métrie

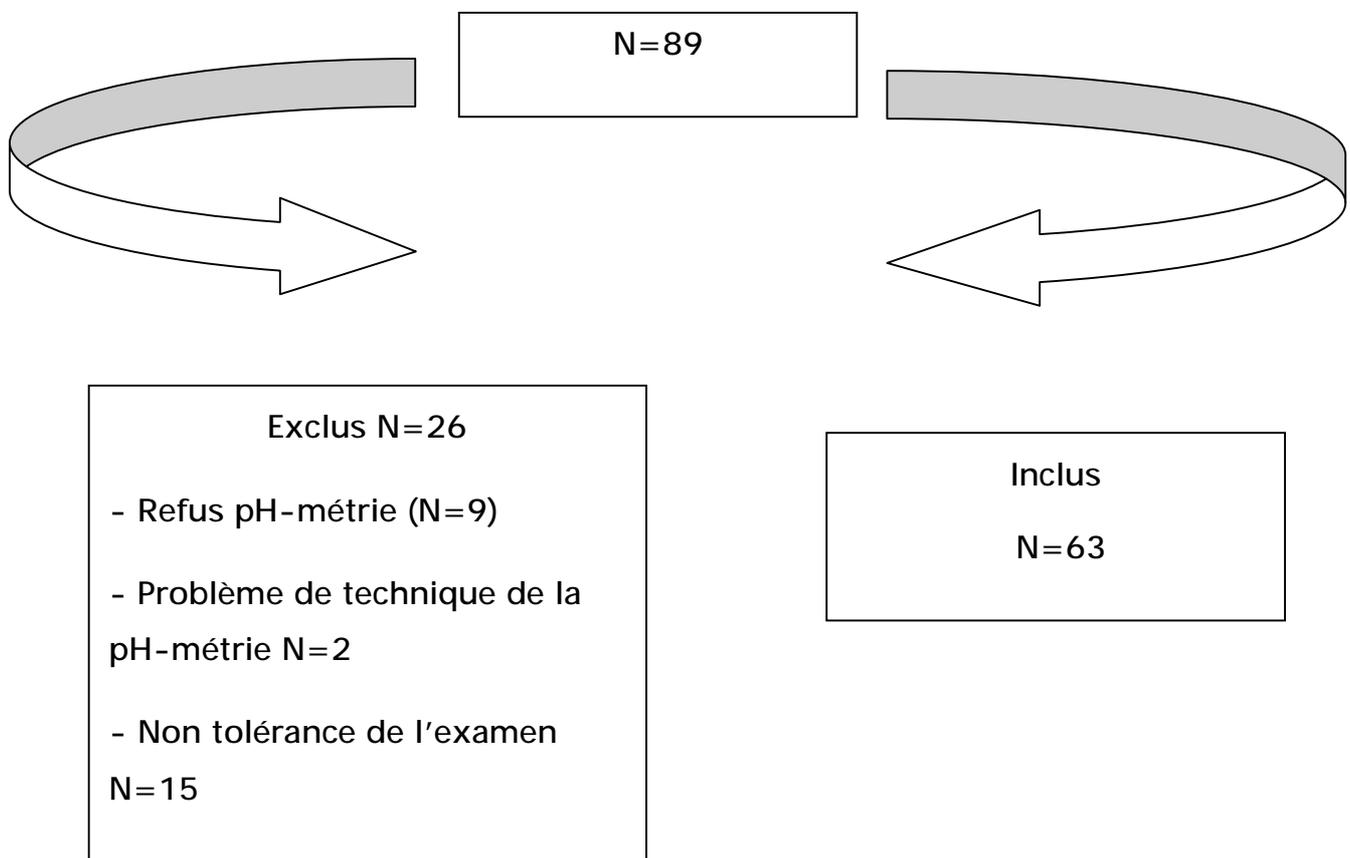


Photo 2 : Patient avec sonde mise en place et le boitier

RESULTATS

Durant la période d'étude, nous avons inclus 89 malades. Neuf malades avaient refusé de faire la pH-métrie ou ne se sont pas présentés à leur rendez-vous, quinze malades n'avaient pas toléré la pH-métrie et chez une patiente aucun enregistrement n'a été obtenu alors que chez une autre patiente l'enregistrement était incomplet.

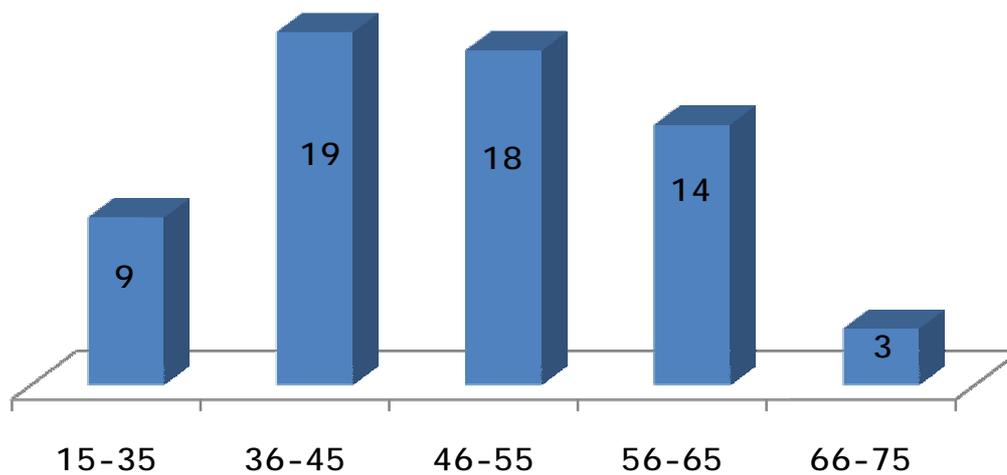
Au total 63 malades avaient bénéficié de la pH-métrie.



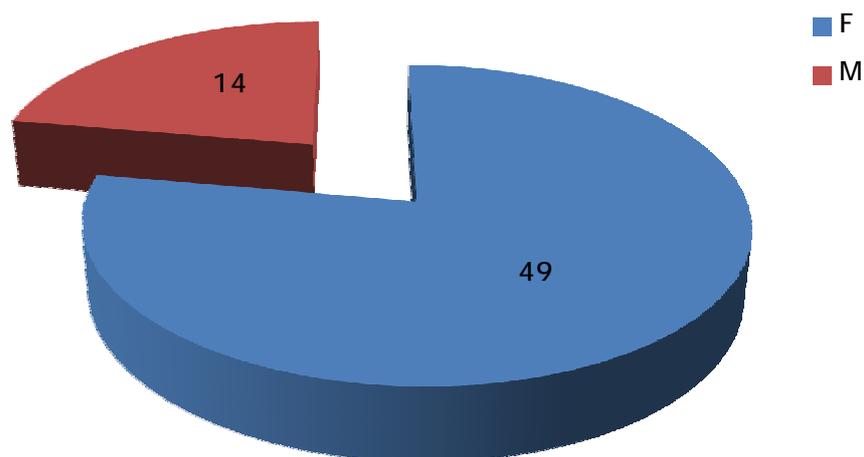
1- Analyse descriptive :

L'âge moyen des patients était de $46,5 \pm 12$ ans [15,71ans] avec une prédominance féminine (sexe ratio=3,5).

Répartition des patients selon l'âge

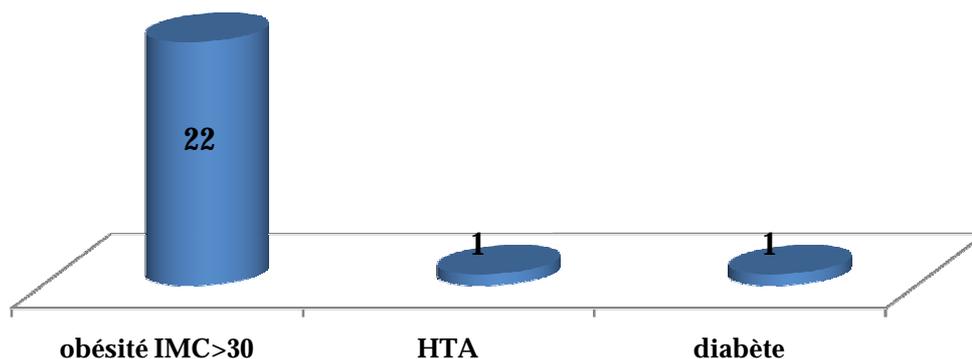


Répartition des patients selon le sexe



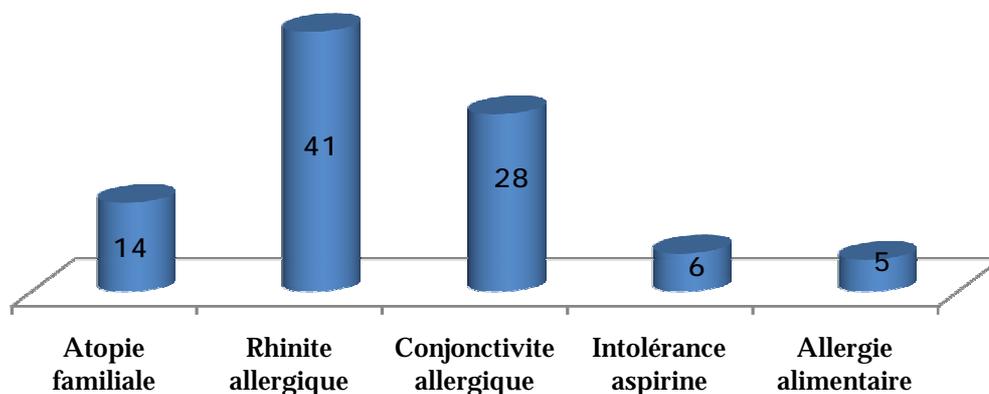
Le Tabagisme actif était retrouvé dans 2 cas, le tabagisme passif dans 11 cas, la sinusite chronique dans un cas, l'HTA dans un cas, un diabète dans un cas, antécédents d'AAG dans un cas. L'obésité (index de masse corporelle IMC>30) était notée dans 35% (n=22).

Comorbidités



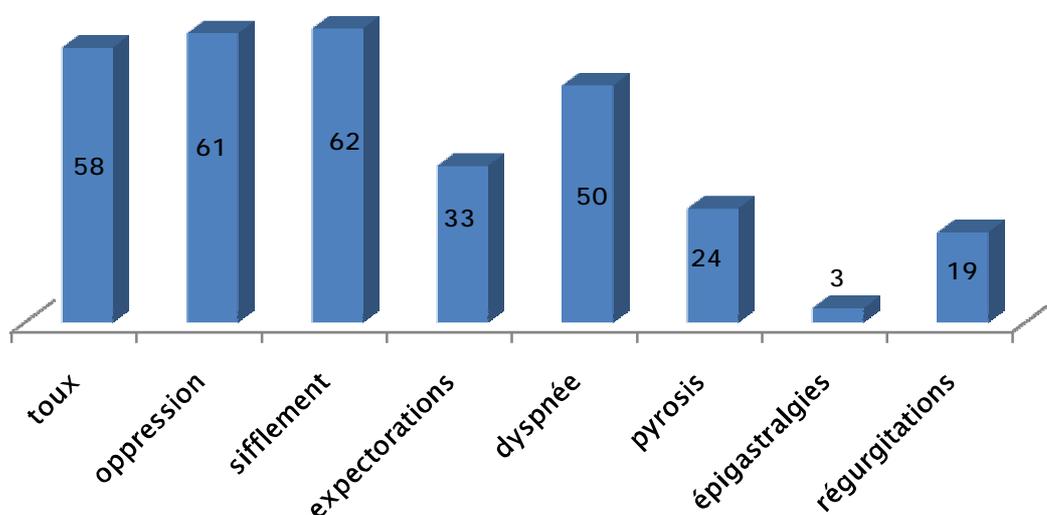
L'atopie familiale était retrouvée dans 14 cas (22,2%), la rhinite allergique dans 41 cas soit 65%, persistante modérée à sévère dans 17 cas soit 27%, la conjonctivite allergique dans 28 cas soit 44,5%. Une intolérance à l'aspirine dans 6 cas soit 9,5%, dont 3 cas s'intégrant dans le cadre d'un syndrome de Fernand Vidal. L'allergie alimentaire était notée dans 5 cas soit 7,9%, surtout aux poissons bleus.

Atopie personnelle et familiale



La moyenne du début des symptômes respiratoires était de $16,4 \pm 19,7$ ans, symptômes dominés par la toux dans 92%(n=58), les sifflements dans 98%(n=62), l'oppression thoracique dans 96%(n=61). Les symptômes cliniques de RGO étaient représentés par : les régurgitations dans 30%, un pyrosis dans 38% et les épigastralgies dans 4,7%. Le pyrosis était décrit comme facteur déclenchant dans 11 cas soit 17,5%.

Symptômes digestifs et respiratoires



Quatorze patients soit 22,2% n'avaient jamais reçu de traitement de fond et étaient considérés donc naïfs. Chez ces patients, l'asthme était classé stade IV dans 43% (n=6) stade III dans 50% (n=7) stade II dans 7% (n=1).

Tous nos patients avaient bénéficié d'une radiographie thoracique de face, qui était normale dans 88,9% (n= 56), avait objectivé des dilatations de bronches dans 4 cas (6,3%), séquelles de tuberculose dans 2 cas (3,2%).

Les prick étaient réalisés chez 52 patients soit 82,5%, ils étaient positifs dans 28 cas soit 53%, principalement DP et DF.

Tableau 1 : bilan initial d'asthme

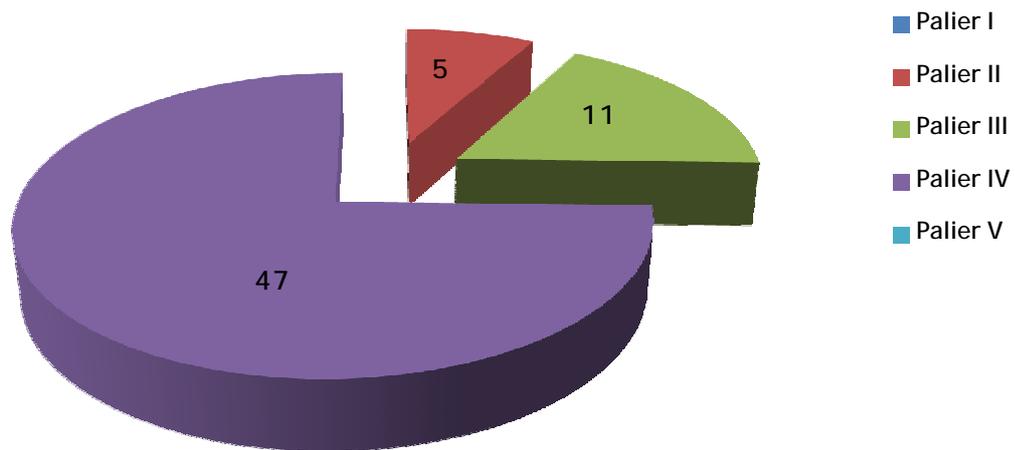
	N	%
RX thoracique	63	100
Normale	57	90
Anormale	6	10
Test cutanés	52	82,5
Positifs	28	54
Négatifs	24	46
Spirométrie	63/63	100

La moyenne du VEMS était de $61,3 \pm 18,7\%$ [28,106%]. La moyenne du VEMS/CV était de $60,5 \pm 6,3\%$ [44,69%]. Après utilisation de bét2amimétiques le VEMS/CV était passé à $73\% \pm 14,5$ [75,111%] et le VEMS à 82 % [34,140%].

Sur le plan thérapeutique, cinq patients soit 8%, étaient sous traitement palier II : Corticothérapie inhalée faible dose, onze patients soit 17 % étaient sous palier III : corticothérapie inhalée faible dose associée à un bronchodilatateur longue durée d'action, 47 patients soit 74,6% étaient sous palier IV : corticothérapie inhalée dose modérée ou forte associée à un bronchodilatateur longue d'action; aucun patient n'était sous palier I ou V.

Le contrôle d'asthme était jugé après trois mois de traitement, l'asthme était totalement contrôlé chez 13 patients soit 20,6%, non ou partiellement contrôlé chez 50 patients soit 79,4%.

Paliers thérapeutiques



Sur le plan digestif, 26 patients soit (41%) avaient rapporté des signes cliniques typiques de RGO. Quatre patients étaient sous anti sécrétoires durant le mois précédent leur inclusion dans l'étude.

La pH-métrie avait objectivé un RGO acide chez 31 malades soit (49%). Dont treize malades soit 42% (n=31) présentaient un RGO clinique fait de régurgitation et de pyrosis.

L'âge moyen des patients avec RGO positif à la pH-métrie était de 49 ± 11 ans [71-15ans] (Tableau 2).

La moyenne d'enregistrement de pH-métrie était de 23h, la moyenne de pourcentage du reflux à $\text{pH} < 4$ supérieur à 5% était de $13 \pm 13,2$, la moyenne du nombre de reflux acide était de $47,2 \pm 29$, la moyenne du nombre de reflux acide > 5 min était de $7,1 \pm 4.3$ alors que la durée du reflux le plus long était de $51 \pm 41,9$ minutes (Tableau 3).

Tableau 2 : caractéristiques épidémiologiques et démographiques des patients avec
et sans RGO

Caractéristiques des malades	RGO+ à la pH-métrie	RGO- à la pH-métrie
N	31	32
Age moyen	49,8±10,8	43±12,9
Femme	24	25(78,1%)
Homme	7	7(21,9%)
Tabagisme		
Actif	1	1
Passif	4	7
Co morbidités	0	2
IMC	28,6±7	28,4±6,1

Tableau 3 : données de la ph-métrie

	RGO+ à la pH-métrie	RGO- à la pH-métrie
N	31	32
% de reflux à pH<4	13±12,2	2,3±2
Nombre de reflux acide	47,2±29	21,3±15,4
Nombre de reflux >5min	7,1±4,3	0,9±0,84
Durée reflux le plus long (min)	51 ±41,9	9,1±5,3

La prévalence du RGO à la pH-métrie chez les patients avec asthme non ou partiellement contrôlé était de 48 % alors que chez les patients avec asthme contrôlé la prévalence était de 53%.

L'IMC chez les asthmatiques présentant un RGO à la ph-métrie était supérieur à 30 dans 30% des cas, chez ces patients l'asthme était non ou partiellement contrôlé dans 81%.

La prévalence du RGO à la pH-métrie chez les patients asymptomatiques sur le plan cliniques était de 45%.

Les patients qui présentaient un RGO à la ph-métrie sont sous palier III dans 19% (6 cas) et sous palier IV dans 77% (26 cas), un seul patient était sous palier II.

2- Etude analytique :

Nous avons réalisé une étude comparative entre les 2 groupes de patients asthmatiques avec et sans RGO sur le plan symptômes respiratoires et digestifs, sur le plan fonctionnel respiratoire, traitement et contrôle d'asthme la comparaison n'a pas objectivé de différence statistiquement significative. (Tableau 4)

Même résultats avaient été observé pour la charge thérapeutique et les paliers de traitement d'asthme, ainsi que l'index de masse corporelle (IMC). En effet les deux groupes : patients avec RGO et sans RGO, avaient un traitement palier IV et un asthme non contrôlé dans plus de la moitié des cas. Plus de la moitié des cas sont en surpoids voir obèses. (Tableau 5)

Tableau 4 : symptômes respiratoires et digestifs chez les deux populations

	RGO+ à la pH-métrie	RGO- à la pH- métrie	p
N	31	32	
Toux	30(96,8%)	28(87,5%)	0,7
oppression	29(93,5%)	32(100%)	0,8
sifflement	30(96,8%)	32(100%)	0,9
réurgitation	8(25,8%)	11(34,3%)	0,5
Pyrosis	12(38,7%)	12(37,5%)	0,9
Epigastralgies	1	2(6%)	0,5
Ancienneté de l'asthme (ans)	18±20	14,8±18 ,9	

Tableau 5 : paramètres fonctionnels respiratoires, traitement et contrôle d'asthme chez les deux groupes

	RGO positif (N=31)	RGO négatif (N=32)	p
Sexe ratio F/H	3,4	3,5	0,9
Tests cutanés	25	27	0,7
VEMS%	59±19,4	62,6±18,2	0,5
VEMS/CV%	60,2±6,9	60,9±5,9	0,6
VEMS β+%	79,2±24	85,9±23	0,2
VEMS/CVβ+%	72,3±10	73,6±17,8	0,7
DEP	284±55,2	275±75	0,4
Traitement			
Palier I	0	0	
Palier II	1(3,2%)	4(12,5%)	1,8
Palier III	6(19,4%)	5(15,6%)	0,1
Palier IV	24(77,4%)	23(71,9%)	0,2
Théophylline	0	0	
Contrôle			
*TC	7(22,6%)	6(18,8%)	0,1
NC**	24(77,4%)	26(81,3%)	0,1
Utilisation β+***			
>2 fois	12(48%)	13(56,5%)	0,3
<2 fois	13(52%)	10(43,5%)	0,3
Symptômes RGO			
Oui	13(42%)	13(40,6%)	0,7
Non	18(58%)	19(59,4%)	0,7
Obésité IMC≥30	12/31	10/32	0,6

*TC : totalement contrôlé **NC : non contrôlé ***β+ : beta 2mimetiques

En plus, la comparaison entre les groupes de patients avec asthme contrôlé et ceux avec asthme non contrôlé n'avait pas révélé de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant la prévalence de reflux cliniquement ou à la ph-métrie. (Tableau 6)

Il n'y avait pas de différence non plus entre le reflux en position couchée et en position debout quand à la charge thérapeutique et contrôle d'asthme dans les deux groupes.

Tableau 6 : comparaison entre asthme contrôlé et asthme non contrôlé

	Asthme totalement contrôlé n=13	Asthme non contrôlé n=50	p
RGO clinique			
Oui	4(30,7%)	22(44%)	0,5
Non	9(69,3%)	28(56%)	0,6
RGO à la pH-métrie			
Oui	7(53,8)	24(48%)	0,8
Non	6(46,2%)	26(52%)	0,8
Durée RGO PC*			
Oui	16,3±15,8	22,9±33,1	0,5
Nombre reflux acide PC*			
	9,4±8,07	10,9±16,5	0,7

*PC : position couchée

DISCUSSION

Le reflux gastro-oesophagien (RGO) correspond au passage d'une partie du contenu gastrique dans l'oesophage.

Les manifestations évocatrices de RGO peuvent ne pas être au premier plan, masquées derrière des manifestations ORL (laryngite postérieure, érythème pharyngé, ulcération des cordes vocales, enrrouement chronique, apnées obstructives, otalgie...), thoraciques (douleurs rétrosternales pseudoangineuses) ou pulmonaires (toux chronique souvent nocturne, asthme, surinfections bronchopulmonaires récidivantes, bronchectasies, pneumopathie interstitielle. . .).

Les mécanismes sont multiples et souvent intriqués n'impliquant pas forcément une relation de causalité entre reflux et manifestations extradiigestives : micro-inhalations respiratoires de liquide gastrique (stimulation des récepteurs vagues bronchiques responsable d'une inflammation bronchique et d'un bronchospasme), bronchoconstriction réflexe d'origine vagale à partir des récepteurs à l'acidité du bas oesophage (innervation de l'oesophage et de l'arbre bronchique par le nerf vague), reflux non acides atteignant le larynx, modification de la réponse immunitaire (diminution des cytokines Th2, type interleukine 5, dans la réponse allergique aux pneumallergènes des patients asthmatiques présentant des micro inhalations chroniques) [5,6,7].

Dans une étude de Stephen J.Stong [11] comparant une population d'asthmatiques à un groupe contrôle, les asthmatiques ont une plus grande fréquence de symptômes respiratoires diurnes et nocturnes attribués au RGO. Des données expérimentales obtenues chez l'homme, généralement par perfusion oesophagienne de solution acide ont confirmé que le RGO était associé à une aggravation de l'HRB non spécifique [8]. Trois types de mécanismes sont habituellement évoqués à l'origine de ces observations :

- Micro-inhalations de liquide gastrique directement responsable d'une inflammation bronchique ou d'une bronchoconstriction par stimulation des récepteurs vagues bronchiques ;

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

- Inflammation neurogénique bronchique mise en jeu par réflexe d'axone à partir des terminaisons nerveuses du bas œsophage et aboutissant au relargage endobronchique de tachykinines, en particulier de substance P et de neurokinine A.

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

- D'une part, les médicaments anti-asthmatiques comme la théophylline, les bêta2-mimétiques et même les corticoïdes semblent associés à une majoration des épisodes de RGO, peut-être en raison de leur action sur la relaxation du sphincter du bas œsophage [9,10] ;

- D'autre part, il a été suggéré que les modifications de la mécanique respiratoire induites par les symptômes d'asthme (distension, air piégé) pourraient être responsables d'anomalies du fonctionnement diaphragmatique favorisant ainsi le RGO.

Zerbib et coll [14] ont effectué une étude comparant l'effet sur le RGO et sur le tonus du sphincter du bas œsophage, de la bronchoconstriction induite par provocation à la métacholine, respectivement chez des sujets témoins et chez des asthmatiques.

Ces auteurs ont mis en évidence, chez les asthmatiques, une majoration des épisodes de reflux, avec de façon concomitante, une augmentation du taux de relaxation transitoire du bas œsophage lors de la bronchoconstriction induite par la métacholine. Ces résultats sont donc en faveur d'une aggravation du RGO

consécutives aux conséquences mécaniques de l'obstruction bronchique sur la dynamique diaphragmatique.

Les symptômes du RGO sont retrouvés chez 41% de nos patients, chiffre concordant à ce qui est rapporté par la littérature (43-89%) [12] et nettement supérieure à ce qui est rapporté par Serhat Bor et coll [12] qui a objectivé une prévalence de 25,4%, dans une étude de la prévalence clinique du RGO chez une population d'asthmatiques. Cheung [13] avait constaté une prévalence clinique de 40,4% de RGO chez la population asthmatique avec un mauvais contrôle de la maladie d'asthme et une mauvaise qualité de vie.

Havemann [2] avait trouvé que la prévalence des symptômes de RGO chez les patients asthmatiques était de 59,2% tandis que chez les sujets témoins elle n'était que de 38,1% ; la prévalence moyenne de l'asthme chez les patients ayant un RGO était de 4,6% alors que chez les témoins elle était de 3,9%.

La prévalence du RGO dans la population générale est estimée à (10-20%) [2,25], chez notre population d'asthmatiques, elle est de (49%), cette prévalence n'est pas aussi augmentée que ce qui est rapporté par certains auteurs (14, 15,16), mais ce résultat est concordant avec plusieurs études.

Dans l'étude de Toni O et coll [20], incluant 107 patients asthmatiques, la ph-métrie de 24 h a objectivé un RGO acide dans 53% des cas. Santag et coll [11], a trouvé un RGO acide dans 82% des cas, mais il a exclu tous les patients sans signes typiques de RGO. Vincent et coll [18], a réalisé la ph-métrie chez 94 patients asthmatiques, la prévalence du RGO acide est de 32%. Nagel et coll [17], a réalisé la ph-métrie de 24 h chez 44 patients asthmatiques, objectivant une prévalence de 34% de RGO acide. Al-Asoom.L et coll [19] 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 prédicteurs 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.(Tableau 7)

Tableau 7 : Prévalence du RGO à la pH-métrie selon les études chez les patients

asthmatiques

Références	pays	Prévalence RGO à la pH-métrie
Sontag et al [11]	USA	85/104 (81,8)
Vincent et al [18]	France	30/94 (32)
Kilandjer et al [20]	Finland	57/107 (53,3)
Leggett et al [21]	UK	29/52 (55,8)
Nageal et al [17]		15/44 (34)
Toni et al [20]	Finland	57/107 (53)
Notre étude	Maroc	31/63 (49)

En plus, le RGO acide peut être présent chez les patients sans symptômes typique de reflux, et la présence de symptômes classiques de reflux ne garantit pas la présence de RGO acide à la ph-métrie.

Il est intéressant de noter que notre étude a objectivé une prévalence de 45% du RGO chez les asthmatiques sans symptômes cliniques de reflux, ce pourcentage est nettement supérieure à celui trouvé par Irwin et coll [22] (24%) et Harding et coll [1] qui est de 29%. Ceci a été approuvé par d'autres études [9], [18], [20]. Ce RGO silencieux, suggère peut être une recherche systématique par ph-métrie de 24 h.

Aucun de nos patients n'a été exploré par fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD), ni par manométrie. En effet, certaines études ont montré que le RGO nocturne est associé à des formes plus sévères et compliquées notamment des lésions d'œsophagite. Chez les patients souffrant d'asthme la prévalence moyenne de l'œsophagite et de l'hernie hiatale est respectivement de 37,3% et 1,2% [2].

M.Maher et coll [4] a objectivé une différence statistiquement significative de la prévalence des symptômes respiratoires chez les patients avec œsophagite à l'endoscopie digestive en comparaison avec ceux avec endoscopie normale. Il a trouvé une corrélation positive entre asthme et bronchite chronique d'une part et les grades C et D d'œsophagite en endoscopie selon la classification de Los Angeles [23]. Aras.G et coll [24] ont séparé 60 patients asthmatiques en deux groupes : avec œsophagite érosive (OE) et sans œsophagite à l'endoscopie digestive, la présence de l'OE témoigne d'un RGO sévère lequel est responsable d'une aggravation des symptômes respiratoires chez les asthmatiques [34,25].

La manométrie n'objective pas le RGO mais des facteurs favorisants : effondrement de la pression du SIO, RTSIO (relaxation transitoire du SIO), objective des anomalies motrices associées au RGO. Dans une étude rétrospective des

résultats de la ph-métrie de 24 H et de la manométrie réalisée chez 1170 patients présentant des symptômes respiratoires avec ou sans signes digestifs associés, parmi lesquels 343 asthmatiques, Machado et coll [26], a trouvé des résultats souvent normaux, mais le RGO est plus fréquent chez les patients avec hypotonie du SIO. D'autres auteurs [27] ont constaté que l'inefficacité de la motricité œsophagienne était présente chez 20% des patients avec RGO typique et chez 50% des patients avec signes respiratoires.

Dans notre étude nous n'avons pas pu établir de relation entre le RGO nocturne et le contrôle de l'asthme. La sévérité et le non contrôle de l'asthme n'est pas corrélé à la présence de RGO acide et il n'y a pas de différence sur le plan fonctionnel respiratoire chez les patients avec reflux et sans reflux, de même que ce qui a été constaté dans deux études [17], [28].

Certains médicaments contre l'asthme peuvent favoriser le reflux. En effet les bêta 2mimétiques et la théophylline peuvent diminuer le tonus du SIO.

Dans une étude [29], sous théophylline les symptômes de RGO avaient augmenté de 170 % dans le groupe théophylline par rapport au groupe placebo. Sous bêta 2 mimétiques la réduction de la pression du SIO semble être dose dépendante [30]. Dans notre étude l'utilisation des bêta 2 mimétiques plus de 02 fois par jour ou moins de 02 fois par jour n'a pas montré de différence significative entre le groupe RGO+ et RGO-, aucun de nos patients n'était sous théophylline.

Dans notre étude nous ne disposant pas d'assez de recul pour évaluer l'efficacité du traitement du RGO sur le contrôle de l'asthme.

Une revue critique des essais cliniques sur l'efficacité du traitement du RGO sur l'asthme à partir de la base de données Cochrane [31,8] recensait 12 essais cliniques de méthodologie considérée comme satisfaisante. Onze études sur 12

concernent une prise en charge médicale du RGO (médicaments et/ou mesure hygiéno-diététiques). Les auteurs rapportent, en effet, que bien que la plupart des études mettent en évidence une certaine efficacité sur au moins l'un des critères analysés (symptômes cliniques, recours aux médicaments, utilisation des médicaments, EFR), les résultats apparaissent inconstants d'une étude à l'autre. Il est vraisemblable qu'un sous groupe de sujets asthmatiques porteurs d'un RGO est susceptible de tirer un bénéfice du traitement anti-reflux, mais il apparaît difficile de prédire, à l'avance, la réponse au traitement.

Table 1. Select randomized, placebo-controlled studies of proton-pump inhibitor therapy and asthma control.

Study	Number (n)	GERD diagnosis	PPI regimen	Duration	Result (asthma outcome)
Symptomatic GERD Littner <i>et al.</i> [2005]	207	Patient symptoms, clinician diagnosis, pH probe optional	Lansoprazole 30 mg twice daily	24 weeks	Improved emotional functional domain of asthma quality of life questionnaire, decreased exacerbations
Kiljander <i>et al.</i> [2006]	770	Patient symptoms, history of abnormal pH probe, or history of esophagitis on endoscopy	Esomeprazole 40 mg twice daily	16 weeks	Improved PEF in participants with GERD and nocturnal asthma
Kiljander <i>et al.</i> [2010]	961	Patient symptoms or history of abnormal pH within past 3 years	Esomeprazole 40 mg once daily <i>or</i> twice daily	26 weeks	Improved FEV1 and asthma-related quality of life*
Asymptomatic GERD Mastrorade <i>et al.</i> [2009]	412	pH probe monitoring	Esomeprazole 40 mg twice daily	24 weeks	No treatment effect

GERD, gastroesophageal reflux disease; PPI, proton pump inhibitor; PEF, peak expiratory flow; FEV1, forced expiratory volume in one second.
*Limited clinical significance (see the discussion in the text).

Les auteurs concluent qu'il n'est pas, à l'heure actuelle, possible de recommander systématiquement un traitement médical du RGO en tant que moyen de contrôler l'asthme.

Il est également possible que l'évolution des symptômes respiratoires liés au RGO nécessitent d'être évaluée avec des posologies plus élevées et après des durées de traitement plus longues que celles utilisées pour apprécier l'efficacité des traitements sur les symptômes digestifs classiques (pyrosis et régurgitation post-prandiale) [8].

Ainsi, dans une revue générale récente Katz [32] suggère la prescription initiale d'une posologie double d'inhibiteurs de la pompe à protons avec une évaluation de l'efficacité entre huit et 16 semaines.

Chez l'asthmatique présentant une symptomatologie classique de RGO (pyrosis, régurgitations postprandiales), la prise en charge doit suivre les recommandations de la conférence de consensus de la société de gastroentérologie sur le diagnostic et le traitement du RGO de l'adulte [33]. La mise en place d'un traitement médical du RGO est d'emblée indiquée. La réalisation d'examen complémentaires invasifs (gastroscopie) ne se justifie que chez les sujets de plus de 50 ans ou présentant des signes d'alarme comme une altération importante 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 muqueuse 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 [31].

CONCLUSION

A travers cette étude et la revue de la littérature nous concluons par dire que :

- Certes la prévalence du RGO acide est augmentée chez les patients asthmatiques même sans symptômes cliniques de RGO
- La sévérité et le contrôle de cet asthme ne sont pas conditionnés par la présence ou l'absence du RGO acide. Donc, il n'y a pas indication à rechercher systématiquement un RGO par la PH-métrie de 24h chez tout patient asthmatique.
- En cas d'asthme non contrôlé, et après avoir éliminer les autres facteurs de non contrôle de l'asthme, il faut penser au RGO et donner un traitement d'épreuve par IPP à raison de 40 mg/jr et réévaluer au bout de 3 à 6 mois.

Mais, la question qui reste poser, quel est la part de RGO non acide dans la sévérité et le non contrôle de l'asthme ?

PERSPECTIVES

- Terminer notre étude qui est toujours en cours en espérant inclure un plus grand nombre de malades.
- Faire en parallèle une étude de prévalence clinique en établissant un questionnaire sur le RGO et la qualité de vie chez les asthmatiques.
- Faire une étude de prévalence de l'asthme chez les patients reflueurs et évaluer également la sévérité et le contrôle de l'asthme chez ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] S. M. Harding, M. R. Guzzo, et J. E. Richter, « 24-h esophageal pH testing in asthmatics: respiratory symptom correlation with esophageal acid events », *Chest*, vol. 115, n°. 3, p. 654-659, mars. 1999.
- [2] B. D. Havemann, C. A. Henderson, et H. B. El-Serag, « The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review », *Gut*, vol. 56, n°. 12, p. 1654-1664, déc. 2007.
- [3] 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.
- [4] M. M. Maher et A. A. Darwish, « Study of respiratory disorders in endoscopically negative and positive gastroesophageal reflux disease », *Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*, vol. 16, n°. 2, p. 84-89, juin. 2010.
- [5] 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
- [6] Thomas AD, Su KY, Chang JC, Leung JH, Lee SM, Holzknrecht ZE, Everett ML, Parker W, Davis RD, Lin SS. Gastroesophageal Refluxassociated aspiration alters the immune response in asthma. *Surg Endosc* 2009 Nov 14.
- [7] Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastrooesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 4:CD004823.
- [8] A. Didier, L. Têtu, M. Miguérès Asthme et reflux gastro oesophagien *Asthma and gastro-esophageal reflux* *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 44 (2004) 79-82

- [9] Crowell MD, Zayat EN, Lacy BE, Schetter-Duncan A, Liu MC. The effects of an inhaled bêta2-adrenergic agonist on lower esophageal function: a dose response study. *Chest* 2001;120:1184-7.
- [10] Lazenby JP, Guzzo MR, Harding SM, Patterson PE, Johnson LF, Bradley LA. Oral corticosteroids increase esophageal acid contact times in patients with stable asthma. *Chest* 2002;121:625-34.
- [11] S. J. Sontag, S. O'Connell, T. Q. Miller, M. Bernsen, et J. Seidel, « Asthmatics have more nocturnal gasping and reflux symptoms than nonasthmatics, and they are related to bedtime eating », *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 99, n^o. 5, p. 789-796, mai. 2004.
- [12] S. Bor, G. Kitapcioglu, Z. A. Solak, M. Ertlav, et M. Erdinc, « Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease », *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 25, n^o. 2, p. 309-313, févr. 2010.
- [13] T. K. Cheung et al., « Gastroesophageal reflux disease is associated with poor asthma control, quality of life, and psychological status in Chinese asthma patients », *Chest*, vol. 135, n^o. 5, p. 1181-1185, mai. 2009.
- [14] Goodall RJR, Earis JE, Cooper DN, et al. Relationship between asthma and gastro-oesophageal reflux. *Thorax* 1981; 36:116-121
- [15] Larrain A, Carrasco E, Galleguillos F, et al. Medical and surgical treatment of nonallergic asthma associated with gastroesophageal reflux. *Chest* 1991; 99:1330-1335
- [16] 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
- [17] R. A. Nagel, P. Brown, W. H. Perks, R. S. Wilson, et G. D. Kerr, « Ambulatory pH monitoring of gastro-oesophageal reflux in "morning dipper" asthmatics », *BMJ (Clinical Research Ed.)*, vol. 297, n^o. 6660, p. 1371-1373, nov. 1988.

- [18] D. Vincent et al., « Gastro-oesophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma », *The European Respiratory Journal: Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, vol. 10, n^o. 10, p. 2255-2259, oct. 1997.
- [19] 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
- [20] 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, n^o. 5, p. 1257-1264, nov. 1999.
- [21] J. J. Leggett, B. T. Johnston, M. Mills, J. Gamble, et L. G. Heaney, « Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma: relationship to asthma outcome », *Chest*, vol. 127, n^o. 4, p. 1227-1231, avr. 2005.
- [22] Irwin RS, Curley FJ, French CL. Difficult-to-control asthma: contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest* 1993; 103:1662-1669
- [23] Carole ILCINKAS-Mazevet, intérêt de la mesure de la qualité de vie dans la prise en charge du reflux gastro-oesophagien de l'adulte, thèse pour le doctorat en médecine, Faculté de médecine Paris Descartes, 2009
- [24] G. Aras et al., « Erosive esophagitis worsens reflux signs and symptoms in asthma patients without affecting pulmonary function tests », *The Journal of Asthma: Official Journal of the Association for the Care of Asthma*, vol. 47, n^o. 10, p. 1101-1105, déc. 2010.
- [25] J. W. McCallister, J. Parsons, et J. G. Mastronarde, « The relationship between gastroesophageal reflux and asthma: an update », *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, oct. 2010.

- [26] M. da M. Machado, P. F. G. Cardoso, I. O. E. S. Ribeiro, I. Zamin Júnior, et R. J. Eilers, « Esophageal manometry and 24-h esophageal pH-metry in a large sample of patients with respiratory symptoms », *Jornal Brasileiro De Pneumologia: Publicação Oficial Da Sociedade Brasileira De Pneumologia E Tisiologia*, vol. 34, n^o. 12, p. 1040-1048, déc. 2008.
- [27] Y. M. Fouad, P. O. Katz, J. G. Hatlebakk, et D. O. Castell, « Ineffective esophageal motility: the most common motility abnormality in patients with GERD-associated respiratory symptoms », *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 94, n^o. 6, p. 1464-1467, juin. 1999.
- [28] L. Compte, V. Garrigues, M. Perpiña, et J. Ponce, « Prevalence of gastroesophageal reflux in asthma », *The Journal of Asthma: Official Journal of the Association for the Care of Asthma*, vol. 37, n^o. 2, p. 175-182, avr. 2000.
- [29] 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, n^o. 1, p. 19-23, janv. 1989.
- [30] 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, n^o. 4, p. 1184-1189, oct. 2001.
- [31] Jennifer W. McCallister, Jonathan P. Parsons and John G. Mastrorarde The relationship between gastroesophageal reflux and asthma: an update *Ther Adv Respir Dis* (2011) 5(2) 143_150
- [32] Katz PO. Gastroesophageal reflux disease- State of the Art. *Rev Gastroenterol Disord* 2001;1:128-38.
- [33] Conférence de consensus. RGO de l'adulte : diagnostic et traitement. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:66-71.
- [34] C. I. Jack et al., « Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatic patients with gastro-oesophageal reflux », *Thorax*, vol. 50, n^o. 2, p. 201-204, févr. 1995.

- [35] B. P. Riscili, J. P. Parsons, et J. G. Mastronarde, « Treating silent reflux disease does not improve poorly controlled asthma », *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, vol. 77, n°. 3, p. 155-160, mars. 2010.
- [36] L. Compte, V. Garrigues, M. Perpiña, et J. Ponce, « Prevalence of gastroesophageal reflux in asthma », *The Journal of Asthma: Official Journal of the Association for the Care of Asthma*, vol. 37, n°. 2, p. 175-182, avr. 2000.
- [37] M.-C. Tsai et al., « Increased risk of concurrent asthma among patients with gastroesophageal reflux disease: a nationwide population-based study », *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, vol. 22, n°. 10, p. 1169-1173, oct. 2010.
- [38] J. G. Mastronarde et al., « Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma », *The New England Journal of Medicine*, vol. 360, n°. 15, p. 1487-1499, avr. 2009.
- [39] A. Ruigómez, L. A. G. Rodríguez, M.-A. Wallander, S. Johansson, M. Thomas, et D. Price, « Gastroesophageal reflux disease and asthma: a longitudinal study in UK general practice », *Chest*, vol. 128, n°. 1, p. 85-93, juill. 2005.