

Laryngite, asthme et reflux gastro-œsophagien : où est le vrai ?

Introduction

De nombreuses manifestations respiratoires et ORL (dites « supra-œsophagiennes ») sont susceptibles d'être en rapport avec un reflux gastro-œsophagien (RGO) (Tableau I). Il est relativement fréquent de mettre en évidence un RGO chez les patients rapportant de tels symptômes, mais compte tenu de la fréquence du RGO dans la population générale, associa-

tion ne signifie pas lien de causalité. C'est toute la difficulté de la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces pathologies.

Le RGO peut induire des manifestations supra-œsophagiennes soit directement par l'intermédiaire de micro-aspirations du contenu gastrique qui remonte jusqu'au niveau du carrefour pharyngo-laryngé, soit indirectement par l'intermédiaire d'un réflexe vago-vagal. Ces 2 mécanismes ont été mis



F. ZERBIB
(Bordeaux)

en évidence expérimentalement à la fois chez l'homme et chez l'animal.

Les manifestations ORL et respiratoires seront ici abordées séparément car par certains aspects, les problèmes posés sont différents.

TABLEAU I
MANIFESTATIONS SUPRA-ŒSOPHAGIENNES SUSCEPTIBLES D'ÊTRE EN RAPPORT AVEC UN RGO

Manifestations respiratoires
Asthme chronique
Bronchite
Bronchectasies
Pneumonies
Atélectasies
Hémoptysies
Fibrose pulmonaire
Toux chronique, post-prandiale ou nocturne
Manifestations ORL
Symptômes d'appel
Enrouement chronique
Brûlures et paresthésies pharyngées ; pharyngite chronique
Apnées obstructives nocturnes ; laryngospasmes
Globus hystericus, impression de corps étranger pharyngé
Halithose ; hypersialorrhée
Otalgies et douleurs cervicales
Laryngite peptique (ou laryngite postérieure)
Ulcères de contact des cordes vocales
Granulomes
Erythème et œdème inter-aryténoïdiens

RGO et pathologie ORL

Parmi les symptômes ORL susceptibles d'être en rapport avec un RGO, les plus fréquemment rapportés et étudiés sont l'enrouement chronique, les brûlures et paresthésies pharyngées et le « globus hystericus ». Ces symptômes sont des motifs fréquents de consultation auprès du médecin généraliste puis de l'ORL. La toux est plutôt considérée comme un symptôme d'appel respiratoire le plus souvent pris en charge par les pneumologues. La prise en charge de ces symptômes est difficile car les pathologies organiques sous-jacentes sont finalement assez peu fréquentes : néoplasies, allergies, infections. Cela signifie probablement qu'une grande partie de ces symptômes ont une composante fonctionnelle plus ou moins importante, d'où les difficultés de prise en charge. La tentation est donc grande

Tirés à part : Frank Zerbib, Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Saint-André, 1, rue Jean-Burguet - 33075 Bordeaux Cedex.

d'attribuer ces symptômes à une pathologie organique, et donc d'incriminer le RGO, ce qui permet de confier le patient à un autre spécialiste. Il en résulte des allers-retours fréquents entre spécialistes que les malades perçoivent souvent de manière très négative.

Le diagnostic de RGO

Le diagnostic de RGO peut reposer sur l'interrogatoire, la laryngoscopie, et les examens complémentaires habituels (endoscopie et pH-métrie).

Chez les patients ayant des symptômes ORL inexplicables, des signes typiques de reflux (pyrosis et régurgitations acides) sont présents dans 20 % des cas [1] et permettent, compte tenu de leur spécificité, de faire le diagnostic de RGO. Ces symptômes sont souvent au second plan et ne représentent pas la plainte principale des patients. Il faut donc savoir les rechercher.

Peut-on évoquer la présence d'un RGO sur les données de l'examen laryngoscopique ? Il a été décrit de multiples aspects du larynx plus ou moins spécifiques du RGO ; ces aspects incitent nos collègues ORL à considérer avec force qu'un RGO est la cause des symptômes. Initialement, les signes laryngés étroitement associés à la présence d'un RGO étaient représentés essentiellement par les ulcérations des cordes vocales. En fait, ces lésions que l'on peut qualifier d'objectives sont rares ; les aspects les plus souvent décrits sont l'œdème et l'érythème (la fameuse « laryngite postérieure ») dont l'évaluation est nettement plus subjective [2] et qui peuvent être observés dans 70 % des cas chez des sujets totalement asymptomatiques [3]. Par analogie, on peut rappeler la valeur attribuée par les gastroentérologues à une œsophagite érythémateuse ou une gastrite non ulcérée pour expliquer des douleurs épigastriques.

Le rôle de l'endoscopie est discuté mais nous paraît essentiel. La conférence de consensus franco-belge sur le RGO de l'adulte recommande la réalisation de l'endoscopie en 1^{ère} intention chez les patients ayant des symptômes atypiques susceptibles d'être attribués au reflux [4]. La prévalence de l'œsopha-

gite, permettant d'affirmer la présence d'un RGO, est diversement appréciée dans cette population de malades, de 20 à 40 %. Dans une étude récente portant sur plus de 400 malades avec symptômes ORL, l'équipe de Louvain a observé 52 % d'œsophagites peptiques et 5 % d'œsophage de Barrett, alors que chez les patients ayant uniquement des symptômes typiques, les chiffres étaient respectivement de 38 et 4,5 % [1]. Une fois sur deux, l'endoscopie permet aisément et rapidement le diagnostic de RGO sous réserve que le patient ne prenait pas préalablement des IPP, ce qui est malheureusement très fréquent. En effet, la prévalence élevée de l'œsophagite dans l'étude citée était probablement due aux restrictions de prescription des IPP en Belgique. Il faut garder à l'esprit qu'il est important de réaliser une endoscopie chez un patient de plus de 50 ans, suspect de RGO pour dépister les lésions potentiellement dangereuses comme l'œsophage de Barrett.

La pH-métrie œsophagienne de 24 heures est toujours considérée – à juste titre – comme le « gold standard » pour établir le diagnostic de RGO. Toutefois, plusieurs écueils doivent être rappelés. La sensibilité de la pH-métrie des 24 heures n'est pas parfaite. Elle est de 90 % chez les sujets avec œsophagite [4], c'est-à-dire chez qui le diagnostic de RGO pathologique est certain. Il est possible, voire probable, que cette sensibilité soit moindre en cas de symptômes atypiques chez un sujet sans œsophagite. L'exposition acide peut être mesurée au niveau de l'œsophage distal, 5 cm au-dessus du SIO, mais également au niveau de l'œsophage proximal voire au niveau pharyngé. Ces pH-métries « proximales » sont encore mal standardisées et d'interprétation difficile. Les résultats sont très discordants d'une équipe à l'autre. Au total, les pH-métries œsophagiennes (quel que soit le niveau considéré) sont considérées comme pathologiques dans 30 à 60 % des cas [5, 6]. Enfin, l'utilisation du marqueur d'événement est inutile dans le cas de symptômes ORL qui sont le plus souvent permanents ou très prolongés, contrairement aux manifestations respiratoires ou douloureuses thoraciques.

Enfin, le développement des études couplées du pH et de l'impédance œsophagiennes ouvrira peut-être de nouveaux horizons. Cette technique permet l'enregistrement des reflux acides et non acides et surtout l'évaluation de leur extension proximale [7] mais nous n'avons pas pour l'instant de données fiables dans l'exploration des manifestations ORL.

Au total, la présence d'un RGO peut être suspectée sur des données laryngoscopiques, mais il sera affirmé par la présence de signes typiques et/ou les données endoscopiques et pH-métriques.

Le traitement anti-reflux

De très nombreuses études ont évalué l'efficacité des traitements anti-reflux pour soulager les symptômes ORL. Le plus souvent, il s'agit d'études ouvertes évaluant l'efficacité de 2-3 mois avec des doubles doses d'IPP, rapportant de 50 à 70 % de réponses [8]. Outre le fait qu'il s'agit d'études ouvertes, il peut exister des discordances entre l'amélioration des lésions macroscopiques et l'évolution des symptômes : dans une étude récente, 63 % des patients traités avaient une amélioration des signes endoscopiques de laryngite mais il n'y avait pas d'amélioration symptomatique significative [9]. On peut s'interroger sur la valeur de l'amélioration de signes aussi subjectifs qu'un œdème ou un érythème laryngés, signes présents chez 90 % des patients.

Au total, 5 études randomisées contrôlées contre placebo ont été publiées, dont 4 sont négatives. La seule étude positive (11 patients par groupe !) rapporte une amélioration sous traitement dans 50 % des cas contre seulement 10 % avec le placebo [10], ce qui est exceptionnellement bas dans ce type d'étude. L'étude la plus complète n'est pour l'instant disponible que sous forme de résumé [5] : 195 patients ont été inclus dans cette étude, 95 dans le groupe esoméprazole (40 mg deux fois par jour) et 50 dans le groupe placebo. Tous avaient des symptômes ORL et une laryngite endoscopique, 30 % avaient une pH-métrie œsophagienne anormale. Les patients avec pyrosis modéré ou sévère étaient exclus. A

16 semaines, respectivement 14,7 et 16 % des patients étaient asymptomatiques sous IPP et placebo. Une amélioration était observée dans 42 % et 46 % des cas respectivement. Cette étude montre que l'amélioration des symptômes sous traitement ne permet pas de conclure quant à la responsabilité du RGO dans les signes ORL rapportés par les patients.

EN PRATIQUE, QUE PROPOSER ?

L'association RGO et symptômes ORL est fréquente mais établir un lien de cause à effet n'est pas chose facile. La spécificité des signes laryngoscopiques les plus fréquemment observés est médiocre, il n'y a pas de critère endoscopique ou pH-métrique prédictif d'un lien de causalité, et l'efficacité du traitement anti-reflux ne peut être considérée comme un argument suffisant, si l'on en croit le résultat des études randomisées. Deux attitudes s'opposent :

- Le traitement empirique d'emblée par double dose d'IPP pendant 2 à 4 mois, attitude prônée par les spécialistes américains [2]. L'endoscopie doit, selon nous, être tout de même proposée aux patients de plus de 50 ans. En cas d'efficacité, on pourra difficilement éliminer l'éventualité d'un effet placebo, et se pose le problème de la conduite à tenir sur le long terme : maintenir ou diminuer les doses ? Proposer une intervention chirurgicale si le patient est IPP-dépendant ? Dans ce cas, il est évident qu'il faudra tôt ou tard documenter le RGO. Si le traitement est inefficace, peut-on définitivement éliminer le RGO ? Faut-il prolonger le traitement ? Envisager des examens sous traitement (endoscopie et pH-métrie) dont l'interprétation sera délicate ?
- L'autre attitude consiste à documenter l'existence d'un RGO selon les recommandations de la conférence de consensus. Selon nous, il n'y a pas dans la littérature d'argument nouveau susceptible de modifier ces recommandations. Dans un contexte où tant de paramètres sont subjectifs, difficiles à évaluer (les symptômes, les aspects laryngoscopiques), il nous semble important de s'appuyer sur des données objec-

tives, qu'il est relativement facile d'obtenir avec l'endoscopie et la pH-métrie. La sensibilité de la pH-métrie œsophagienne n'étant pas parfaite, un traitement par double dose d'IPP pendant 3 mois peut se discuter si la suspicion de RGO est forte. Si ce traitement est inefficace, le gastroentérologue sera plus crédible pour affirmer que le RGO n'est pas responsable des symptômes du patient... qui pourra retourner consulter son ORL !

Au total, il est grand temps d'expliquer à nos collègues ORL que toute laryngite, même postérieure, n'est pas synonyme de RGO, loin s'en faut ! Il est certain qu'un sous-groupe de malades a des symptômes et des signes laryngoscopiques en rapport avec un RGO et il revient aux gastroentérologues de documenter ce reflux par les examens adéquats. Néanmoins, une proportion importante de patients a des symptômes qui ne sont pas liés au RGO (même si celui-ci est présent) et qui correspondent probablement pour une grande partie à des manifestations fonctionnelles « pharyngo-laryngées ».

RGO et pathologie respiratoire

Toux chronique

La toux chronique est un symptôme extrêmement fréquent dont les causes sont multiples, ORL et cardiorespiratoires. Le RGO est une cause classique de toux chronique qui ne doit être envisagée qu'après avoir éliminé les causes non digestives. A titre d'exemple, même en l'absence de symptôme respiratoire « classique », une toux chronique peut être l'unique expression symptomatique d'un asthme. Il sera assez facile d'obtenir le diagnostic en mettant en évidence une hyperréactivité bronchique par la réalisation d'un test à la méthacholine (recherche d'une broncho-constriction lors de l'inhalation d'un agoniste cholinergique) [11]. L'expérience montre que, si les pneumologues réalisent souvent les EFR classiques, le test à la méthacholine est plus rarement effectué,

alors que l'asthme est considéré comme l'étiologie d'une toux chronique dans 25 % des cas.

LE DIAGNOSTIC DE RGO

Le RGO est considéré comme une cause de toux chronique dans 10 à 40 % des cas selon les critères diagnostiques utilisés [11]. Le diagnostic de RGO peut être fait sur la présence de symptômes typiques de reflux qui sont, comme dans les manifestations ORL, présents dans 20 à 25 % des cas. La grande majorité des patients n'a donc pas de symptôme typique de reflux, ce qui impose la réalisation d'examens complémentaires.

L'endoscopie peut faire le diagnostic de RGO en cas d'œsophagite peptique. Cet examen pourrait être très « rentable » en terme de diagnostic si l'on en croit la récente étude belge, précédemment citée, qui rapporte 66 % d'œsophagite chez les patients avec toux chronique inexplicite [1]. Les résultats de la pH-métrie œsophagienne des 24 heures dépendent de la population étudiée, c'est-à-dire du soin avec lequel les autres étiologies de toux chronique ont été éliminées. Ainsi, les sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positives et négatives pourraient être de l'ordre de 100 % dans les populations les mieux sélectionnées [11]. Contrairement aux manifestations ORL décrites dans le chapitre précédent, il est possible d'établir une corrélation temporelle entre les épisodes de toux et les reflux enregistrés en pH-métrie, même si les patients ne signalent avec le marqueur d'événement que 10 à 40 % des épisodes de toux [12, 13]. L'évaluation de la probabilité d'association symptomatique (« SAP »), maintenant possible avec la plupart des logiciels de pH-métrie, est particulièrement utile lorsque les symptômes sont fréquents pour éliminer la possibilité que l'association symptôme-reflux soit liée au hasard. Environ 1/3 des malades ont un SAP significatif témoignant d'une association positive entre toux et épisodes de reflux [14]. Dans une étude récente, évaluant la toux par des profils de manométrie ambulatoire et non par l'intermédiaire du marqueur d'événement activé par le patient, environ 1/3 des malades avec SAP positif avait majoritairement

des épisodes de reflux induits par la toux [13]. Sans cette technologie non utilisable en routine, les reflux auraient été à tort considérés comme induits par le reflux. Dans cette même étude réalisée en étude couplée pH-impédance intraluminale, 1/3 des épisodes de toux étaient associées à des reflux non acides, 14 % des patients ayant un SAP positif uniquement pour les reflux non acides [13].

L'EFFET DES TRAITEMENTS ANTI-REFLUX

L'efficacité d'un traitement anti-reflux suggère une relation de cause à effet entre le reflux et la toux, même si celle-ci ne peut être affirmée. Une étude randomisée a montré que seuls 35 % des malades avec reflux pathologique en pH-métrie répondaient à un traitement par oméprazole à fortes doses (80 mg/j) [15]. En revanche, aucun des patients avec pH-métrie normale n'a répondu au traitement. Dans une autre étude randomisée en cross-over [16], il était constaté que la toux continuait à s'améliorer sous placebo chez les patients initialement sous oméprazole, l'amélioration ne devenant significative qu'en fin de période placebo. Il est admis que le traitement doit être administré à double dose pendant au 2 à 4 mois. Il est possible que certains patients résistants au traitement aient un reflux acide mal contrôlé par le traitement, ce qui pourrait justifier une étude en pH-métrie sous traitement. La possibilité d'une toux liée à un reflux non acide sera certainement évoquée plus fréquemment avec le développement de l'impédancemétrie intraluminale œsophagienne [13].

EN PRATIQUE

La problématique de la toux chronique est similaire à celle des manifestations ORL précédemment évoquées. Il nous semble préférable de proposer de documenter le RGO par les examens appropriés, à savoir l'endoscopie et la pH-métrie œsophagienne avec analyse de l'association symptomatique, plutôt qu'un traitement d'épreuve par IPP qui peut toutefois se discuter, si les examens sont négatifs, si la suspicion de RGO est forte. Le rôle du reflux non acide sera probablement mieux évalué dans un futur proche.

Asthme

La problématique est différente lorsque que l'on considère les relations éventuelles entre asthme et RGO : il ne s'agit plus de faire le diagnostic de manifestations atypiques mais de rechercher un facteur étiologique ou aggravant de la maladie asthmatique qui est en général documentée facilement (symptômes, EFR, test à la méthacholine). La prévalence des 2 pathologies étant très élevée, il faut rappeler une fois de plus qu'association ne signifie pas forcément relation de cause à effet. La démarche consiste donc à diagnostiquer le RGO puis dans un deuxième temps d'établir la relation causale.

DIAGNOSTIC DE RGO

La prévalence du RGO chez les patients asthmatiques est très élevée, variant selon les critères diagnostiques de 30 à 80 % [17], même s'il est possible qu'un biais de sélection explique les prévalences les plus élevées de RGO.

La prévalence des symptômes typiques de RGO chez les asthmatiques est de l'ordre de 70 à 80 %. Une étude récente portant sur plus de 200 asthmatiques non sélectionnés a montré une prévalence du pyrosis, des régurgitations acides et de la dysphagie chez respectivement 71 %, 45 % et 22 % des asthmatiques (51 %, 30 % et 5 % chez les sujets témoins). La prévalence des symptômes diurnes et nocturnes était significativement plus fréquente chez les asthmatiques [18].

L'endoscopie peut affirmer le diagnostic de RGO en cas d'œsophagite ou d'œsophage de Barrett dans environ 40 % des cas [19]. La prévalence du reflux en pH-métrie est très élevée et peut atteindre 80 % chez des asthmatiques [20]. Il est plus intéressant de considérer qu'un reflux « silencieux » (absence de symptôme digestif évocateur) peut être mis en évidence chez 62 % des patients [21].

ÉTABLIR LE LIEN DE CAUSALITÉ

Le problème posé n'est pas de considérer si le RGO peut être la cause de l'asthme, mais de rechercher s'il s'agit d'un facteur favorisant ou aggravant. Un tiers des asthmatiques déclarent avoir des symptômes respiratoires noc-

turnes (sifflement, suffocation ou toux) précédés de brûlures rétrosternales ou de régurgitations, et 42 % pensent que leurs symptômes respiratoires sont en rapport avec leur RGO [18]. En pH-métrie, une association temporelle entre reflux et symptômes respiratoires peut être documentée dans 45 à 75 % des cas [17], mais cela suppose que le patient ait des symptômes pendant les 24 heures d'enregistrement. De plus, l'association temporelle peut éventuellement signifier que la crise d'asthme a provoqué un reflux.

Finalement, c'est l'efficacité du traitement anti-reflux qui représente le meilleur argument pour établir la causalité. Il est admis, comme pour les autres symptômes supra-œsophagiens, qu'une double dose d'IPP pendant 3 mois est nécessaire pour évaluer l'efficacité du traitement, qui devra être appréciée à la fois sur les symptômes de l'asthme et la fonction respiratoire (EFR) [22]. Certaines études ouvertes rapportent jusqu'à 67 % de patients améliorés par le traitement anti-reflux ; toutefois, le nombre d'études randomisées contrôlées contre placebo évaluant les IPP à double dose pendant au moins 8 semaines est faible : seules 2 études ont montré une amélioration des symptômes respiratoires nocturnes (amélioration des symptômes diurnes chez 1/3 des patients dans une étude), et la majorité n'a pas mis en évidence d'effet bénéfique du traitement anti-reflux sur la fonction respiratoire [22]. Le seul facteur prédictif de réponse au traitement anti-reflux serait la sévérité du reflux apprécié en endoscopie ou pH-métrie. Quant à la chirurgie anti-reflux, elle semble fournir des résultats identiques (absence d'étude randomisée), permettant une amélioration des symptômes et une diminution de l'utilisation des bronchodilatateurs mais elle est sans effets sur la fonction respiratoire [23].

Au total, si la prévalence du RGO est très importante chez l'asthmatique, seul un sous groupe de patients (30 à 50 % ?) avec reflux documenté tire bénéfice du traitement anti-reflux d'un point de vue essentiellement symptomatique. La responsabilité du reflux dans les symptômes respiratoires reste

difficile à démontrer, ce qui laisse penser qu'un certain nombre de patients ont des symptômes de RGO induits par la bronchoconstriction et/ou les traitements de l'asthme [24]. Enfin, actuellement, le rôle de la composante non acide du reflux dans l'asthme n'est pas connu.

EN PRATIQUE

En pratique, chez l'asthmatique, le RGO symptomatique doit être évoqué, exploré et traité selon les modalités tenant compte des critères habituels (âge, présence de signes d'alarme, réponse au traitement). Lorsqu'un reflux « silencieux » est suspecté d'aggraver ou d'entretenir la maladie asthmatique, il faut avoir recours aux examens complémentaires, en premier l'endoscopie puis la pH-métrie œsophagienne. Une fois de plus, cette attitude nous paraît préférable au traitement d'épreuve d'emblée. Si le reflux est documenté, un traitement par double dose d'IPP doit être prescrit pendant au moins 3 mois au terme desquels une réévaluation clinique et fonctionnelle respiratoire doit être réalisée. En l'absence d'amélioration, il peut être utile de proposer des examens sous traitement pour s'assurer que le reflux est bien contrôlé. En cas d'amélioration des symptômes respiratoires, la dose minimale efficace devra être recherchée et dans de très rares cas, une fundoplicature pourra être discutée.

Conclusion

Les relations entre RGO et symptômes ORL ou respiratoires sont complexes et difficiles à appréhender. Les données réellement objectives manquent, tant pour caractériser les symptômes ou les aspects laryngoscopiques, que pour évaluer les résultats des traitements anti-reflux. Les études randomisées bien menées sont assez peu nombreuses mais leurs résultats suggèrent par exemple qu'un effet placebo explique certainement en partie l'amélioration de symptômes ORL sous IPP et que la proportion de patients asthmatiques tirant bénéfice d'un traitement anti-reflux a été très largement surestimée jusqu'à une période récente. Dans ce contexte où manquent les

données objectives, il nous paraît important de plaider en faveur d'une attitude reposant sur des signes ou des examens complémentaires dont la sensibilité et la spécificité sont bien établies. En clair, plutôt que de rajouter de l'empirisme dans des situations cliniques difficiles, il nous semble légitime de documenter le plus souvent possible la présence d'un RGO dans la mesure où nous avons à notre disposition des moyens accessibles et relativement peu invasifs pour le faire (endoscopie et pH-métrie).

RÉFÉRENCES

1. Poelmans J, Feenstra L, Demedts I, Rutgeerts P, Tack J. The yield of upper gastrointestinal endoscopy in patients with suspected reflux-related chronic ear, nose, and throat symptoms. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1419-26.
2. Vaezi MF. Laryngitis and gastroesophageal reflux disease: increasing prevalence or poor diagnostic tests? *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 786-8.
3. Hicks DM, Ours TM, Abelson TI, Vaezi MF, Richter JE. The prevalence of hypopharynx findings associated with gastroesophageal reflux in normal volunteers. *J Voice* 2002; 16: 564-79.
4. Conférence de consensus. Reflux gastro-oesophagien de l'adulte: diagnostic et traitement. Conclusions et recommandations du jury. Texte long. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: 56-65.
5. Vaezi MF, Richter J, Stasney R, Spiegel J, Hwang C, Leathers T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of acid suppression for the treatment of suspected laryngo-pharyngeal reflux. *Gastroenterology* 2004; 126 (suppl 2): A22.
6. Fass R, Achem SR, Harding S, Mittal RK, Quigley E. Review article: supra-oesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease and the role of night-time gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 9: 26-38.
7. Zerbib F, Sifrim D. La mesure de l'impédance œsophagienne dans le reflux gastro-œsophagien: résultats et perspectives. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 451-4.
8. Vaezi MF, Hicks DM, Abelson TI, Richter JE. Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): a critical assessment of cause and effect association. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 333-44.
9. Williams RB, Szczesniak MM, Maclean JC, Brake HM, Cole IE, Cook IJ. Predictors of outcome in an open label, therapeutic trial of high-dose omeprazole in laryngitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 777-85.
10. El-Serag HB, Lee P, Buchner A, Inadomi JM, Gavin M, McCarthy DM. Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis: a placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 979-83.
11. Harding SM, Richter JE. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest* 1997; 111: 1389-402.
12. Paterson WG, Murat BW. Combined ambulatory esophageal manometry and dual-probe pH-metry in evaluation of patients with chronic unexplained cough. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1117-25.
13. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, Zhang X, Tack J, Janssens J. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24-hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut* 2005; in press.
14. Wunderlich AW, Murray JA. Temporal correlation between chronic cough and gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1050-6.
15. Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ, Richter JE. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3131-8.
16. Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK, Terho EO. Chronic cough and gastro-oesophageal reflux: a double-blind placebo-controlled study with omeprazole. *Eur Respir J* 2000; 16: 633-8.
17. Harding SM. Recent clinical investigations examining the association of asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2003; 115 Suppl 3A: 39S-44S.
18. Sontag SJ, O'Connell S, Miller TQ, Bernsen M, Seidel J. Asthmatics have more nocturnal gasping and reflux symptoms than nonasthmatics, and they are related to bedtime eating. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 789-96.



19. Sontag SJ, Schnell TG, Miller TQ, Khandelwal S, O'Connell S, Chejfec G, et al. Prevalence of oesophagitis in asthmatics. Gut 1992; 33: 872-6.
20. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, Miller T, Nemchausky B, Schnell TG, et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. Gastroenterology 1990; 99: 613-20.
21. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 34-9.
22. Kiljander TO. The role of proton pump inhibitors in the management of gastroesophageal reflux disease-related asthma and chronic cough. Am J Med 2003; 115 Suppl 3A: 65S-71S.
23. Field SK, Gelfand GA, McFadden SD. The effects of antireflux surgery on asthmatics with gastroesophageal reflux. Chest 1999; 116: 766-74.
24. Zerbib F, Guisset O, Lamouliatte H, Quinton A, Galmiche JP, Tunon-DeLara JM. Effects of bronchial obstruction on lower esophageal sphincter motility and gastroesophageal reflux in patients with asthma. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1206-11.

Manifestations «supra-œsophagiennes» du RGO

Micro-aspirations du contenu gastrique
Études animales
Reflux «proximal»

Réflexe vago-vagal
Perfusions acide œsophage
-> bronchoconstriction
-> hyperréactivité bronchique
Altérations réflexe pharyngo-œsophagien (SSO)

Manifestations «supra-œsophagiennes» du RGO

- Symptômes et pathologies ORL
- Symptômes et pathologies respiratoires
Toux chronique
Asthme

Comment faire le diagnostic de RGO ?
Comment établir un lien de cause à effet ?
Quels sont les résultats des traitements anti-reflux ?

Symptômes ORL et RGO

Symptômes d'appel
Enrouement chronique
Brûlures et paresthésies pharyngées ; pharyngite chronique
Globus hystericus,
impression de corps étranger pharyngé
Halithose
hypersialorrhée,
laryngospasme
Otalgies et douleurs cervicales
Apnées obstructives nocturnes

Symptômes ORL et RGO

Symptômes d'appel

Enrouement chronique
 Brûlures et paresthésies pharyngées ; pharyngite chronique
 Globus hystericus

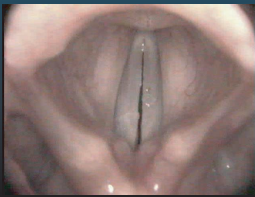
Motifs très fréquents de consultation
 Pathologies organiques peu fréquentes
 -> allergies, néoplasies, infections
 -> pathologies fonctionnelles ?
 Prise en charge difficile
 Le RGO «bouée de sauvetage» de l'ORL ?

Symptômes ORL et RGO

Diagnostic de RGO

Interrogatoire
 Signes typiques de RGO 20% rarement au premier plan

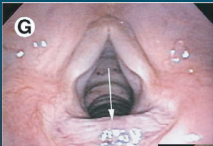

Laryngoscopie

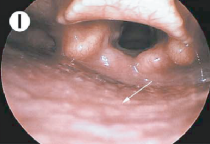


Symptômes ORL et RGO

Diagnostic de RGO

Laryngoscopie



Symptômes ORL et RGO

Diagnostic de RGO

Laryngoscopie

Ulcérations des cordes vocales : Étroitement associées au RGO
 Œdème, érythème (même postérieur)
 - évaluation subjective
 - présent chez 70% de sujets asymptomatiques...
Hicks DM et al, J Voice 2002;16:564-79.
 -> faible spécificité ++

Endoscopie

œsophagite 20 à 50% des cas (prise d'IPP ++)
 œsophage de Barrett 5% des cas *Poelmans et al, AJG 2004;99:1419-26*

Symptômes ORL et RGO

Diagnostic de RGO

pHmétrie œsophagienne de 24 heures

- «Gold standard»
- Sensibilité 90% (formes atypiques ??)
- pHmétrie proximale ??
- Utilité du marqueur d'évènements ??

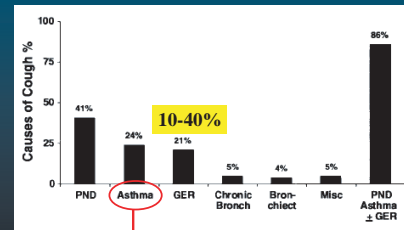
↳ Anormale dans 30 à 60% des cas (Fass et al, APT 200420 Suppl 9:26-38)

Au total

Interrogatoire (signes typiques)
Endoscopie (œsophagite)
pHmétrie

Toux chronique et RGO

Étiologies multiples



Hyperréactivité bronchique (test à la méthacholine)

Irwin et al, 1990

Symptômes ORL et RGO

Traitement anti-reflux

Études ouvertes : 50-70 % de réponses

Études randomisées : 4 négatives - 1 positive (11 patients par groupe)

Vaezi et al, DDW 2004 : Esomeprazole 80 mg (n = 95) vs. placebo (n=40)

Symptômes ORL et laryngite endoscopique

pHmétrie anormale 30% (pyrosis modéré ou sévère exclus)

A 16 semaines

Amélioration symptomatique 42 vs. 46% (NS)

Réponse complète 14,7 vs. 16 % (NS)

Indépendamment du résultat de la pHmétrie

Toux chronique et RGO

Diagnostic de RGO

Interrogatoire symptômes typiques 20-25%

Endoscopie 66% d'œsophagite (Poelmans et al., AJG 2004;99:1419-26)

pHmétrie œsophagienne

- performances variables selon la sélection des patients
- possibilité d'utiliser le marqueur d'évènements ++
- seuls 10 à 40% des épisodes de toux signalés par les patients
- rôle possible du reflux non acide (Sifrim et al, Gut 2005, in press)

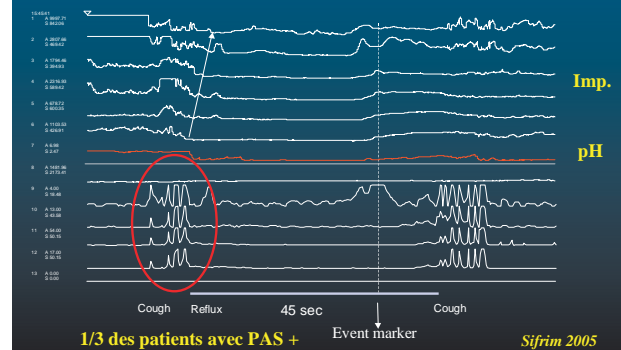
Symptômes ORL et RGO

- Association fréquente - lien de cause à effet ?
- Spécificité médiocre des signes laryngoscopiques
- Pas de critère endoscopique ou pH-métrique prédictif d'un lien de causalité y compris l'efficacité du traitement anti-reflux

Traitement empirique ?

Documenter le RGO ?

Toux → Reflux → Toux



Symptômes ORL et RGO

Traitement empirique (2-4 mois IPP doubles doses)

- Endoscopie si âge > 50 ans ++
- si efficace: Effet placebo ? TT à long terme ? Chirurgie ?
- si inefficace : augmenter les doses ou la durée ? Examens sous TT ?

Documenter le RGO :

avoir des éléments objectifs au sein de signes subjectifs ++

- endoscopie en 1ère intention (arrêt des IPP)
- pHmétrie si endoscopie normale
- éventuellement traitement d'épreuve malgré pHmétrie normale

Toux chronique et RGO

Traitement anti-reflux

71 patients explorés

bilan négatif n = 23

pHmétrie

Anormale

n = 17

Omeprazole 80mg/j 12 sem vs. Pla

Répondeurs 6/17 (35%)

Normale

n = 6

Omeprazole 80 mg 12 sem.

Répondeurs 0/6

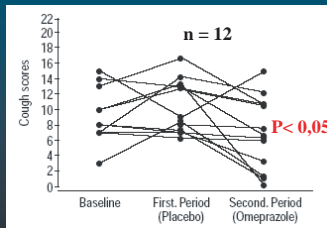
Total répondeurs 6/23 (26%)

Ours et al, Am J Gastroenterol 1999;94:3131-8

Toux chronique et RGO

Traitements anti-reflux

21 patients
pHmétrie +
ECR crossover



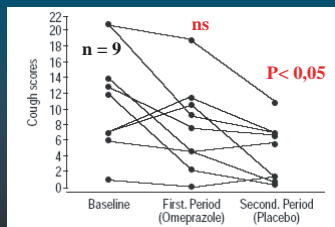
Amélioration
symptômes
digestifs
(Ome)

Kiljander et al. Eur Respir J 2000;16:633-8

Toux chronique et RGO

Traitements anti-reflux

21 patients
pHmétrie +
ECR crossover



Amélioration
symptômes
digestifs (Pla)

Kiljander et al. Eur Respir J 2000;16:633-8

Toux chronique et RGO

Problématique identique à celle des manifestations ORL

Traitement empirique ?

Documenter le RGO ?

Particularité de la toux chronique

Utilité de l'étude de l'association symptomatique ++

Possibilité d'un reflux cause de la toux (cercle vicieux)

Rôle éventuel du reflux non acide

-> impédancemétrie ?

Asthme et RGO

- le RGO est-il un facteur étiologique ou aggravant ?

- Prévalence des 2 pathologies très élevée

- Association fréquente

- Lien de causalité ?

Asthme et RGO

Diagnostic de RGO

Symptômes de RGO Prévalence élevée de 70 à 80%

200 asthmatiques vs. témoins

Pyrosis	71% (51%)
Régurgitations acides	45% (30%)
Dysphagie	22% (5%)

Sontag et al. AJG 2004;99:789-96.

Asthme et RGO

Prévalence très élevée du RGO

Un sous-groupe de patients (1/3 ?) avec **RGO documenté** tire bénéfice du traitement anti-reflux (doses élevées)

Pas d'effets sur la fonction respiratoire

Possibilité que le **RGO soit en partie induit par l'asthme**
 obstruction bronchique (méthacholine)
 > RTSIO
 > reflux acides

Zerbib et al. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:1206-11.

Asthme et RGO

Diagnostic de RGO

Endoscopie

Prévalence de l'œsophagite 40%

Sontag et al. Gut 1992;33:872-6.

pHmétrie

Prévalence élevée du RGO 80%

Sontag et al. Gastro 1990;99:613-20.

Sans symptômes cliniques 62%

Harding et al. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:34-9.

Asthme et RGO

Symptomatologie de RGO

prise en charge selon les critères habituels (âge, signe d'alarme etc.)

Suspicion de RGO «silencieux» (difficultés thérapeutiques)

Documenter le RGO (FOGD puis pHmétrie)

Traitement anti-sécrétoire : IPP double dose

Nouvelle évaluation clinique et fonctionnelle à **3 mois**

-> pas d'effet : examens sous traitement (bon contrôle ?)

-> effet positif : dose minimale efficace ? Chirurgie ...?

Asthme et RGO

Lien de causalité ?

Interrogatoire

1/3 des asthmatiques : symptômes respiratoires précédés de RGO
 42% établissent un lien de cause à effet entre RGO et asthme

Sontag et al. AJG 2004;99:789-96.

pHmétrie

association RGO signes respiratoires 45 -75% des cas

-> symptômes pendant l'examen

-> reflux induit par l'asthme ?

Conclusions

Situations cliniques complexes

Peu de données objectives ++

Études contrôlées peu nombreuses

> rarement positives

> important effet placebo

> le rôle du RGO a été très largement surévalué

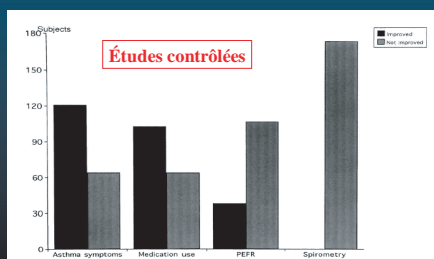
Faut-il rajouter de l'empirisme dans ce contexte ?

Asthme et RGO

Lien de causalité ?

Traitements anti-reflux

> 67% d'amélioration (études ouvertes)



2 études positives
 symptômes nocturnes
 idem chirurgie (ENC)
 Sévérité du RGO ?

Field et al. Chest 1998

Le diagnostic de RGO est assez facile !

