

CF et RGOP: impact respiratoire



Dr J Languelin
CRCM Limousin



Lille, JFM le 31/03/2016

Ce que l'on sait (ou pas) :

- Impact du RGOP sur pathologies respiratoires chroniques autres que CF
 - Asthme : Facteur associé et aggravant notamment Reflux nocturne++
(Jiang SP *et al.* Eur Rev Pharmacol Sci 2005, etc..)
 - BPCO : F de co-morbidité, exacerbations
(Busch R *et al.* BMC Pulm med 2016, etc..)

Ce que l'on sait (ou pas) :

- Analyse de registre (7,010 patients >6A)
(Navarro J *et al.* Eur Respir J 2001)
 - Le RGOP est associé avec une baisse de **5 à 10 % du VEMS** (% valeurs prédites) quelque soit l'âge. Mais...définitions du RGOP dans les registres français, européens et américains??
- Petites études montrant que le RGOP est associé avec **baisse du VEMS et exacerbations plus fréquentes**

	Type étude/Critère	Nb p.	Déf. RGO	Résultats
Stringer DA <i>et al.</i> Can Assoc Radiol J 1988	Prospectif	57	TOGD	RGO radiologique ass à VEMS plus bas
Gustafsson PM <i>et al.</i> Scand J Gastroenterol 1991	Prospectif	12	Symptômes pH ManoM	8/12 ass signes RGO et VEMS plus bas
Button BM <i>et al.</i> J Heart Lung Transplant 2005	Prospectif	24 (11 PréTP 13 post TP)	Symptômes pH	Extrême fréquence de RGOP dans 2 groupes (90%/84%) 60% asympto en PréTP
Palm K <i>et al.</i> Pediatr Pulmonol 2012	Rétrospectif Ep de reflux Ac. et Nac.	35 sous IPP	pH-MII	Ass. nb T épisodes de Reflux et colonisation à Pa

Mais...

	Type étude/Critère	Nb p.	Déf. RGO	Résultats
Sabati AA <i>et al.</i> J Cyst Fibrosis 2010	Prospectif	201 adultes (ambulatoires) 173 avec spiro 61% sous IPP	Symptômes (Mayo GER questionnaire et GSAS)	Symptômes RGO et sévérité symptômes RGO non prédictifs VEMS et CVF
Caldaro T <i>et al.</i> J Ped Surg 2014	Prospectif	31 enfants (12,6a; 4-17)	pH-MII	RGOP non corrélé à VEMS

Même si la majorité des études montrent une association entre RGOP et sévérité de l'atteinte respiratoire, **pas** d'évidence démontrant un **lien de causalité** entre RGOP et aggravation fonction respiratoire...

(Robinson NB, DiMango E. Ann Am Thorac Soc 2014)

Ce que l'on observe..

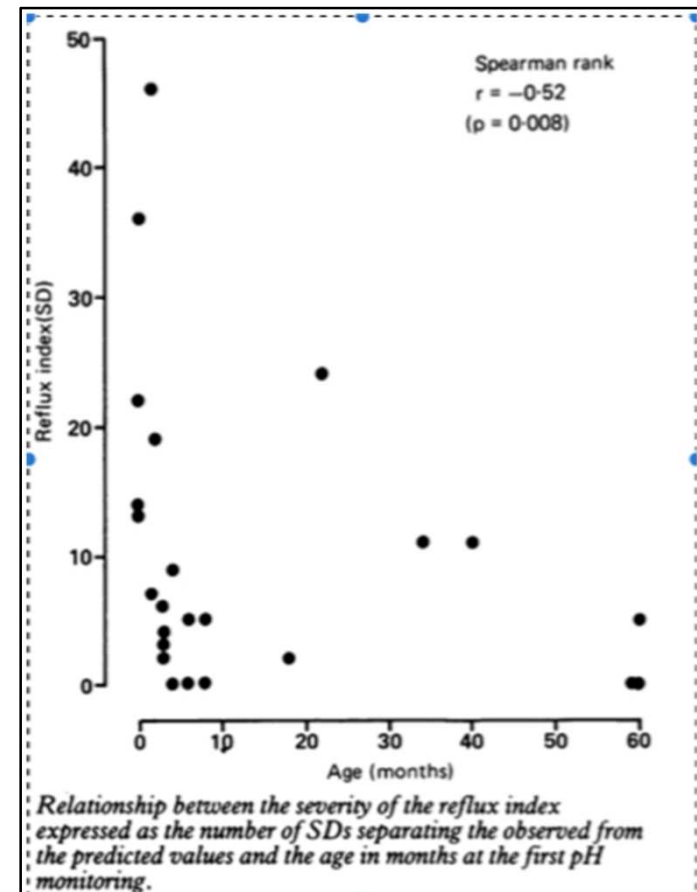
La fréquence du RGOP varie **en fonction de l'âge** initialement, indépendamment de l'atteinte respiratoire

- 25 E < 3A (moy : 7,2m), **pH**, atteinte respiratoire modérée : **RGOP acide « vrai »** : 19/25 (76%)

(Vic P *et al.* Arch Ped, 1995)

- 26 E < 5 A, **pH** : **RGOP acide** : 21/26 (81%)

(Malfrout A *et al.*, Arch Dis Child, 1991)



Ce que l'on observe...

Puis, la fréquence du RGOP semble se majorer **surtout avec la dégradation fonctionnelle respiratoire.**

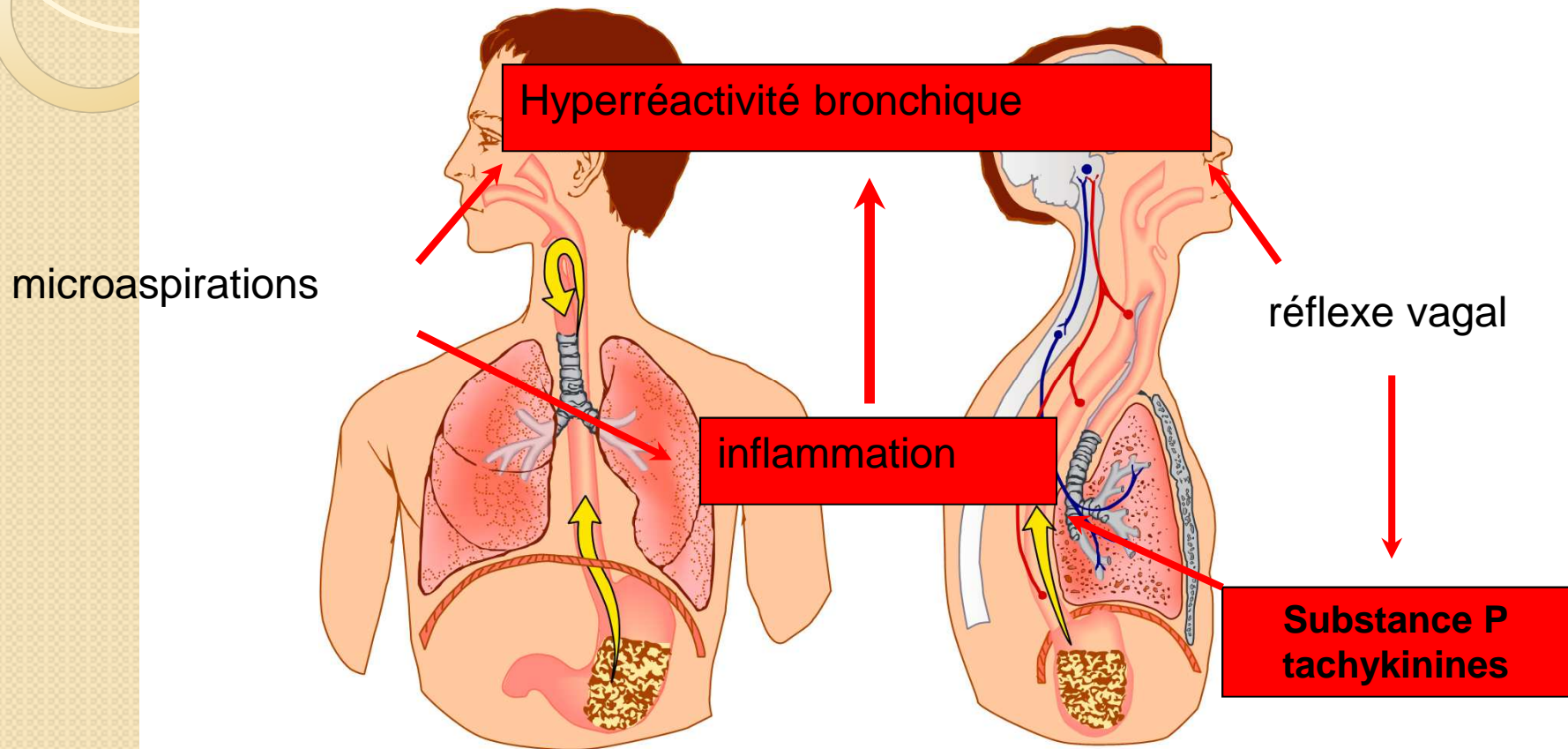
- 40 E (1,3-20a, med : 11,6a), pH, VEMS : ? (Brodzicki J *et al.*, Med Sci Monit, 2002). RGOP acide : 22/40 (55%), non corrélé à l'âge
- 31 E (4-17a, med : 12,6a), pH-MII, VEMS : 93,3% (Caldaro T *et al.*, J Ped Surg 2014). RGOP : 17/31 (54,8%), 65,2% acide, 32% faiblement acide
- 42 A (18-58a, med : 28a), pH-MII, VEMS : 58% (Pauwels A *et al.* AP&T 2011). RGOP : 22/42 (67%), 58% acide, 42% faiblement acide
- 23 A (18-55a, med : 26a), pH-MII, VEMS : ? (Blondeau K *et al.* Gut 2008). RGOP : 20/23 (87%), 75% acide, 25% faiblement acide
- 11 A en pré TP (29,3a ± 9,2), pH, VEMS : 31,3% (Button B *et al.* J Heart Lung Transplant 2005). RGOP acide : 90% dont 60% sans



Comment le RGOP peut retentir sur la fonction respiratoire?

1. Réponses des voies resp au RGO
2. La toux?
3. Impact sur la colonisation bactérienne respiratoire
4. Conséquences nutritionnelles du RGOP
5. Impact des traitements du RGOP
 - IPP
 - Chirurgie

Mechanisms of Respiratory Responses to GER



(Harding *Am J Med* 2001;111:8S-12S)

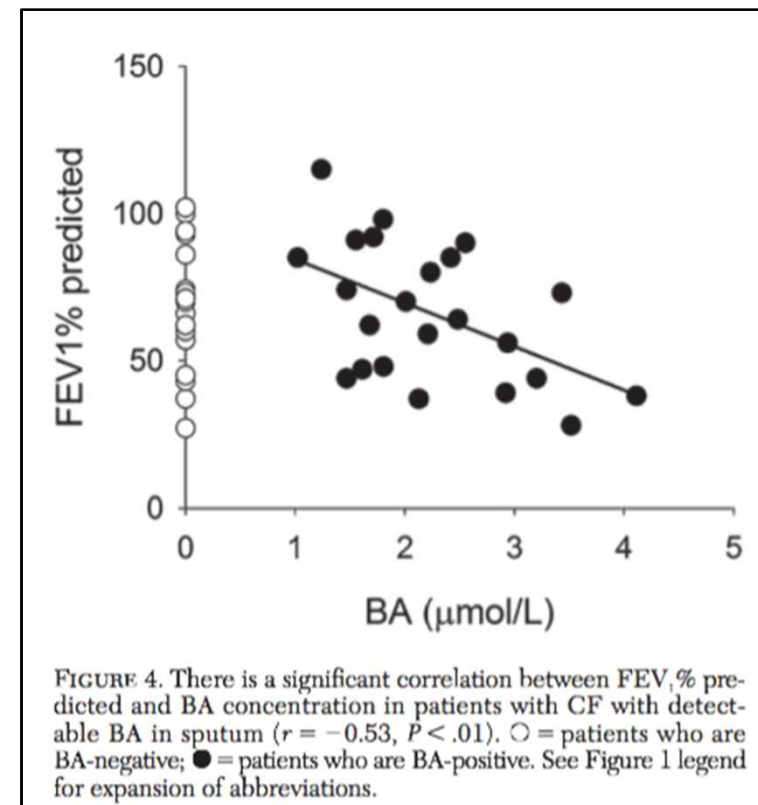
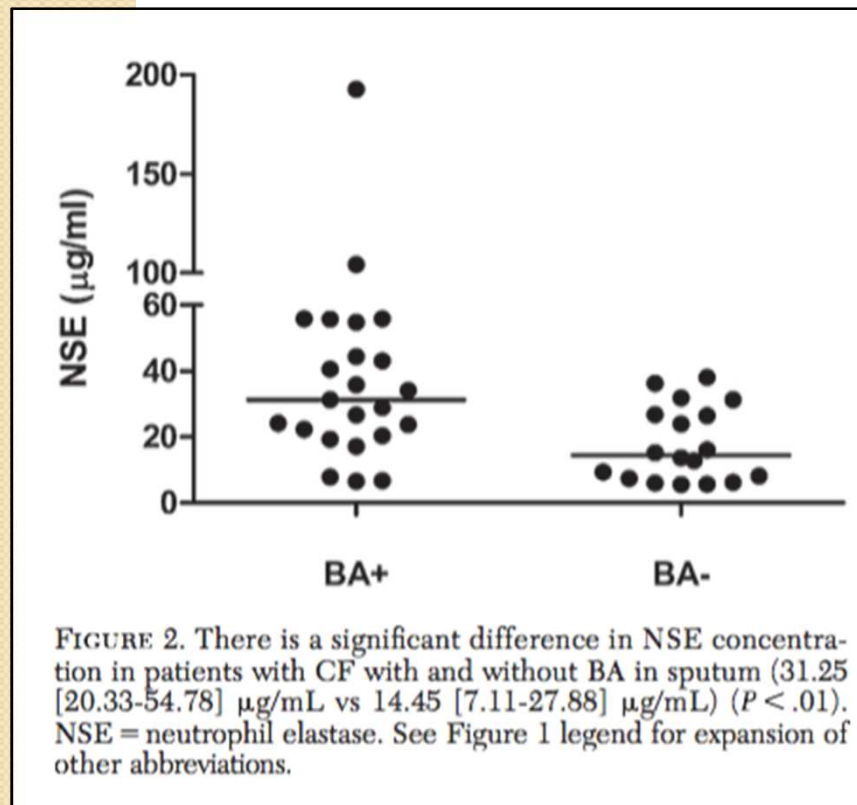
(1) Aspirations, inflammation

Reflux duodéno-gastrique démontré dans CF (Hallberg K *et al.* JPGN 2004)

- Démontré en postTP chez CF (Blondeau K *et al.* Gut 2008, etc..)
- Patients CF à risque d'aspirations évalués sur présence ac. Biliaires (aB) dans salive (= reflux proximal) : 23/65 (35%), T^x d'aB corrélé avec VEMS bas (Blondeau *et al.* JPGN 2010)

(1) Aspirations, inflammation

41 A de 11 à 43a (24a), **56% BA+**, corrélé avec T^x elastase dans ECBC, **VEMS plus bas** et nb de jours d'atb IV plus important (Pauwels A *et al.* Chest 2012)



(1) Aspirations, inflammation

19/31 patients CF (10,4a) ont taux de pepsine plus haut dans LBA que contrôles, corrélé avec T^x IL8 mais pas VEMS (63% vs 68%) (McNallt P *et al.* Thorax 2011)

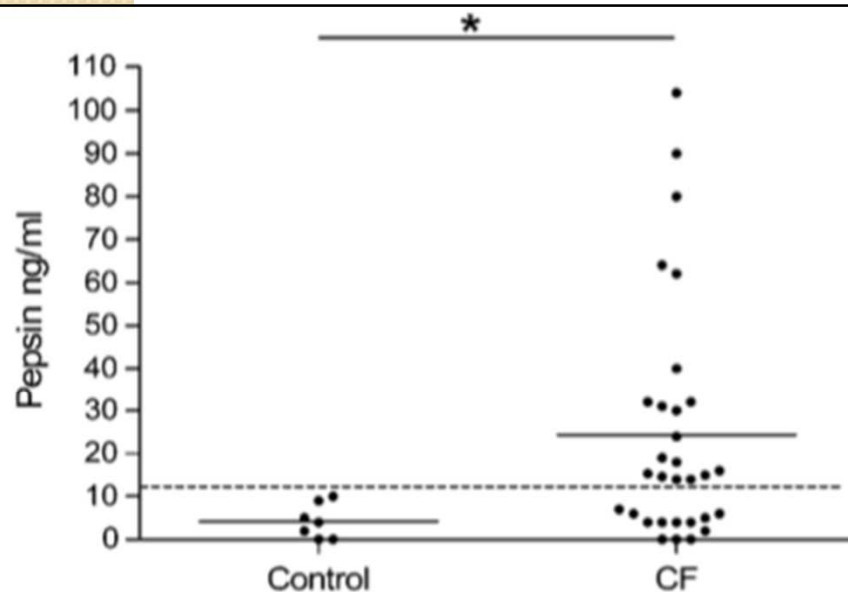


Figure 1 Pepsin levels in bronchoalveolar lavage (BAL) fluid from controls and patients with cystic fibrosis (CF). The dotted line (10.4 ng/ml) represents the 95th percentile value in the controls. Differences in individual means were assessed by the Student t test.

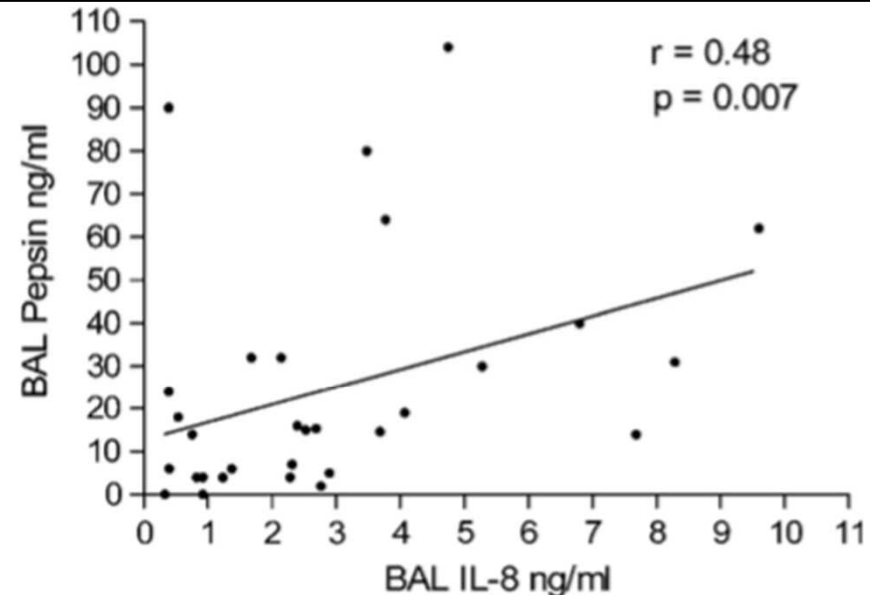
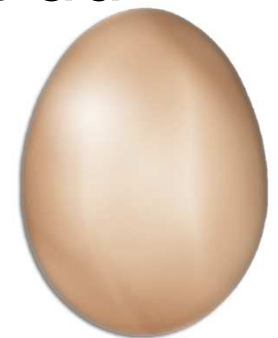


Figure 3 Correlation between pepsin level and interleukin 8 (IL-8) in bronchoalveolar lavage (BAL) fluid in patients with cystic fibrosis. Correlation was determined by the Pearson correlation coefficient.

(2) La toux?

- Intuitivement, la toux majore le reflux qui exacerbe la toux????
- Etudes d'impédance/pHmétrie couplées à manométrie ont montré chez CF adultes (Blondeau K *et al.* Gut 2008) et enfants (Blondeau *et al.* JPGN, 2010) que le **RGOP est primaire** (non causé par la toux) et majore la toux. La part du RGOP secondaire à la toux est mineure.



(2) La toux?

16 patients 26a (18-55), pH-MII + Mano (épisodes de toux), corrélation entre nb accès de toux et nb de reflux acides; les patients ayant séquences reflux (A et NA) → Toux ont un VEMS plus bas.

(Blondeau K *et al.* Gut 2008)

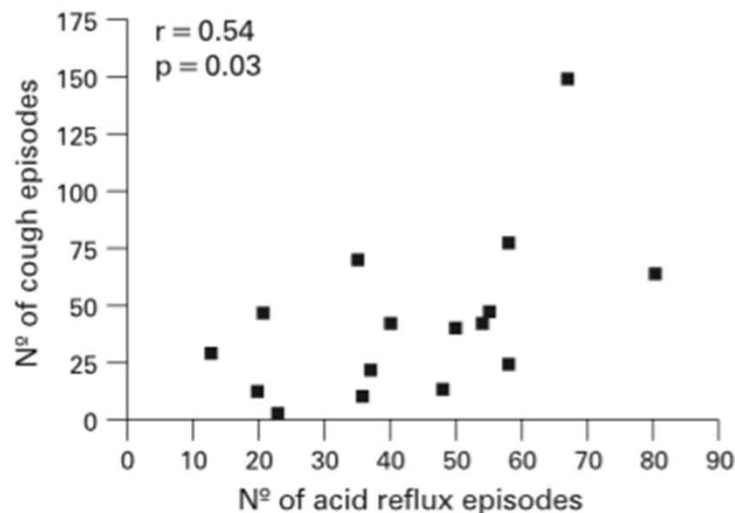


Figure 3 Correlation between 24 h oesophageal acid exposure and the number of cough episodes per 24 h measured by manometry ($r = 0.54$, $p = 0.03$).

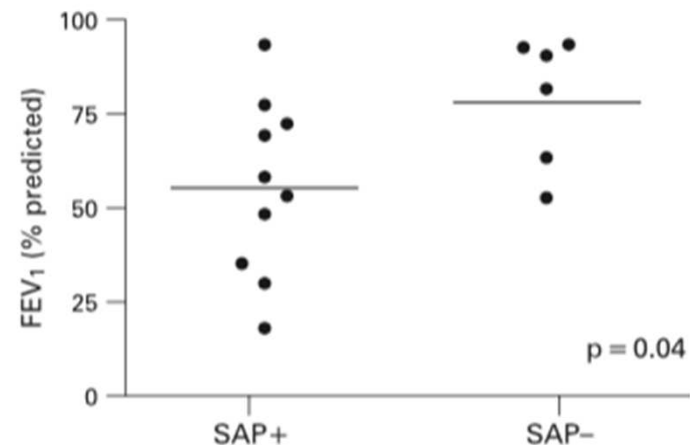


Figure 4 Patients with a positive symptom association probability (SAP) for reflux-cough sequence had a significantly lower lung function (%predicted FEV₁) compared to patients with a negative SAP [55 (32-74) vs 78(55-92)].

(2) toux/kiné?

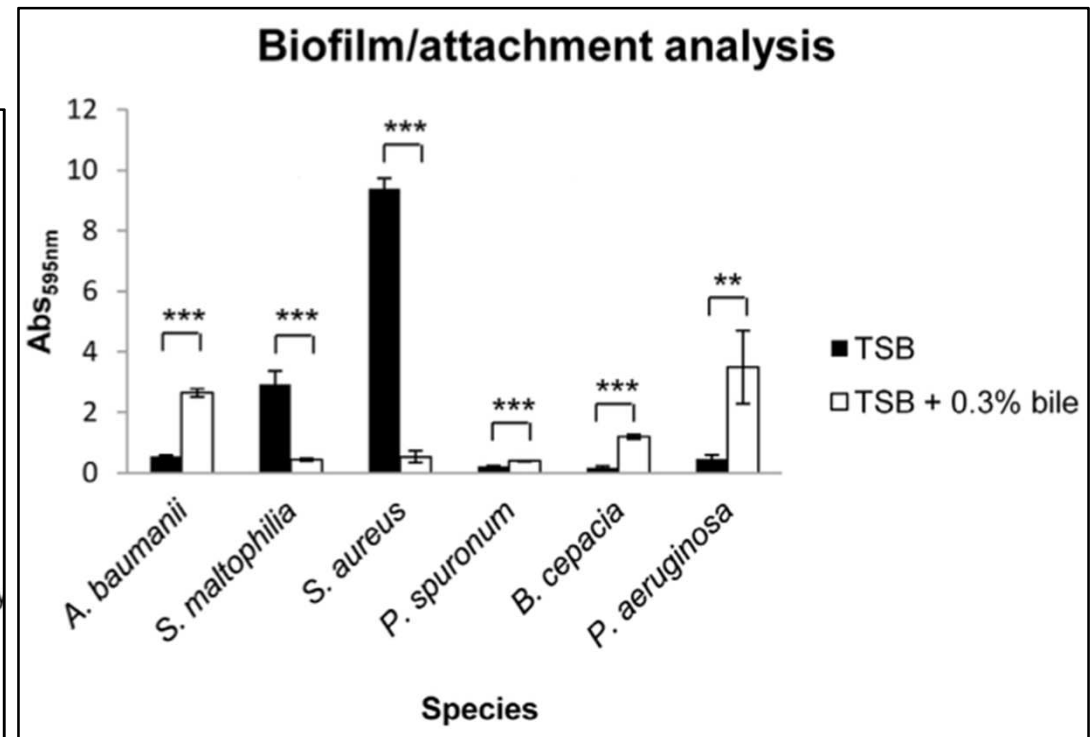
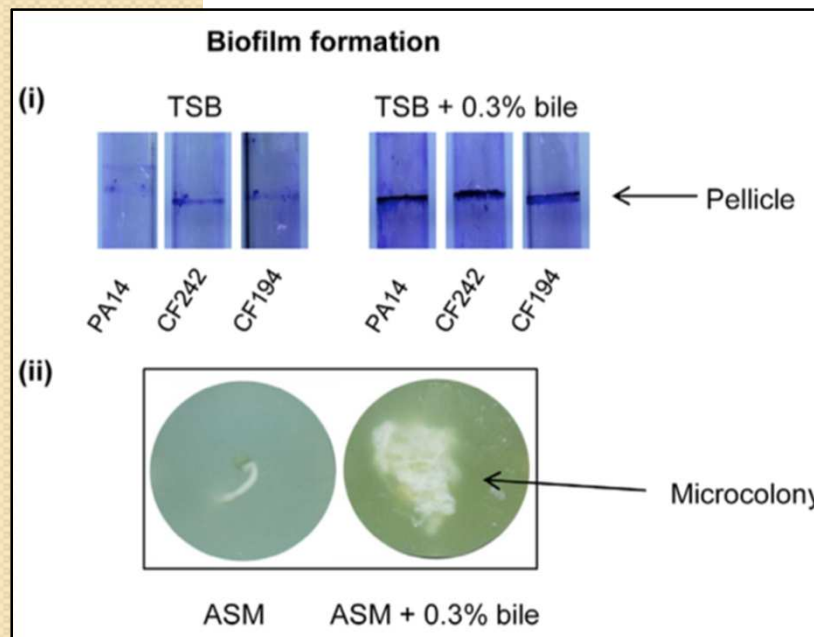
- Effets de la kiné systématique de 2 techniques (dos à plat/ventre tête en bas 30°cotés vs dos proclive/ventre à plat/cotés à plat) chez 20 Nssons <6 mois (2,1m) étudiés par pHmétrie de 30 heures.
- Drainages postural tête en bas majorent le reflux acide plus qu'en proclive...
- Donc non recommandés

(Button B et al. Arch Dis Child, 2004)

(3) Impact sur colonisation bactérienne

- Etude *ex vivo* de l'effet de la bile sur la croissance bactérienne de Pa, B. cepacia, SA, et autres pathogènes isolés de patients.
- La bile **induit la formation de souches mucoïdes de Pa** et l'expression de gènes des souches chroniques. Idem pour B. cepacia et A. baumannii, contraire pour SA et S. maltophilia.

(Reem FG *et al.* PloS One 2012)



(3) Impact sur colonisation

bactérienne

- 35 patients ($13,5a \pm 5,8$) explorés par pH-MII pour aggravation reflux (31%) ou dégradation respiratoire (69%), tous sous IPP ou anti H2.
- Le reflux acide « total » et NA proximal est corrélé avec la colonisation à Pa (causalité?). Le reflux NA est négativement corrélé au VEMS. (Palm K *et al.* *Pediatr Pulmonol* 2012)

TABLE 2—Relationship Between Reflux Parameters and Pa Cultures (Mean ± SD)

	Pa positive	Pa negative	P-value
Mean age	13.7 ± 6.75	12.7 ± 2.4	0.06
No. of acid events	36 ± 30	13 ± 13	0.005
No. of nonacid events	33 ± 27	17 ± 19	0.1
No. of pH-only events	14 ± 18	7 ± 7	0.3
Total no. of reflux events	70 ± 36	29 ± 21	0.001
% Full column events	36 ± 19	25 ± 23	0.2
% Time pH <4	9.8 ± 13.4	5.2 ± 6.6	0.2
FEV1	61 ± 21	85 ± 26	0.058

TABLE 3—Comparison of Percentage Time Reflux Is in the Distal and Proximal Esophagus and Pa Positivity

	Pa positive	Pa negative	P-value
% Time distal acid	1.5 ± 1.6	0.4 ± 0.6	0.09
% Time distal nonacid	1.3 ± 1.6	0.4 ± 0.4	0.01
% Time proximal acid	0.6 ± 0.7	0.2 ± 0.2	0.16
% Time proximal nonacid	0.7 ± 0.9	0.1 ± 0.1	0.009

TABLE 4—Correlation Between Lung Function and Reflux Parameters

	FEV1	P-value
No. of acid events	-0.251	0.2
No. of nonacid events	-0.397	0.03
No. of pH-only events	-0.047	0.8
Total no. of reflux events	-0.474	0.009
% Full column events	0.154	0.45

(3) Impact sur colonisation bactérienne

- Etude rétrospective longitudinale de 81 patients CF mis sous IPP (12 pour RGO (pH), 79 pour malabsorption) vs 127 contrôles, âgés en moy de 10a ± 4,4a, des paramètres nutr, resp et bactério.
- Si RGO, acquisition + précoce Pa et SA et VEMS plus bas

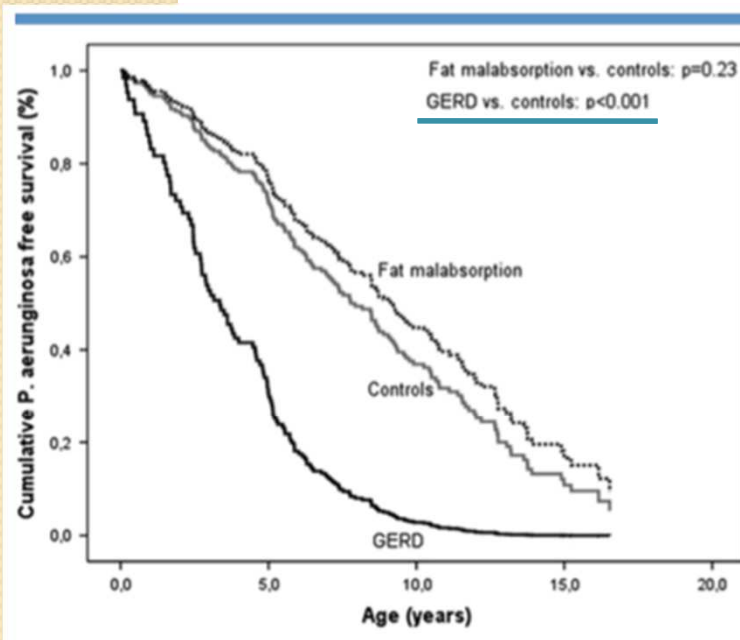


Figure 1. Cumulative free survival of the first infection with PA between patients receiving drugs for GA inhibition for fat malabsorption or GERD and patients without a history of GA inhibition (control subjects).

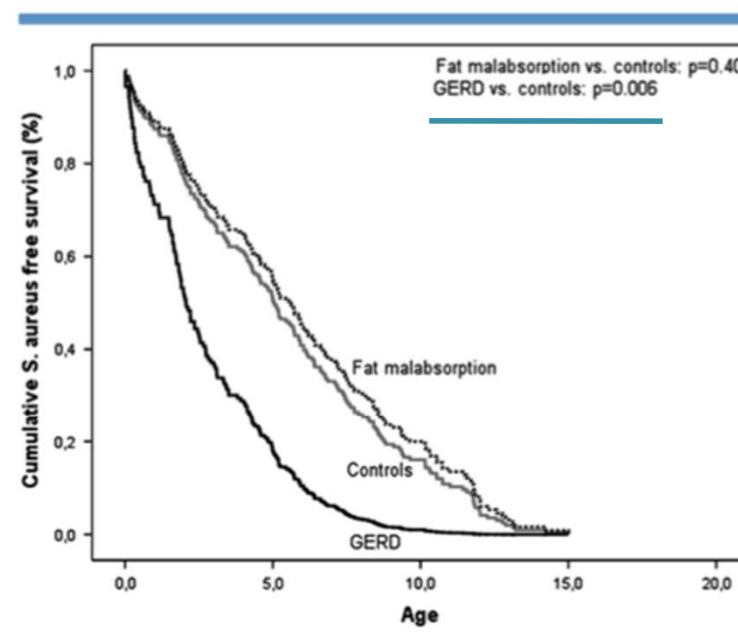


Figure 2. Cumulative free survival of the first infection with SA between patients receiving drugs for GA inhibition for fat malabsorption or GERD and patients without a history of GA inhibition (control subjects).

(4) Impact nutritionnel

- L'impact du statut nutritionnel précoce (<3A) sur l'évolution de la fonction respiratoire est **démontré** (Konstan MW *et al.* J Ped, 2003) (Shoff SM *et al.* Pediatrics, 2009).
- Le RGOP, extrêmement fréquent à cet âge, entrave la prise en charge nutritionnelle optimale
- Le RGOP est un FdR de malnutrition dans CF (Isa HM *et al.* Saudi med J 2016)
- La majoration du RGOP est une **complication classique** de la **nutrition entérale** (Conway S *et al.* Cochrane 2012; Truby H *et al.* Open Respir Med J 2009) et devrait justifier une **évaluation systématique** du RGO avant institution.
- Le rôle propre du RGOP dans l'évolution nutritionnelle dans la CF n'a **jamais été étudié**.

(4) Impact nutritionnel

- Prospectif, 201 patients; questionnaire RGO. 63% patients symptômes de RGO. Plus de symptômes et symptômes plus graves en cas de **perte de poids**.

(Sabati AA *et al.* J Cyst Fibrosis 2010)

Table 1

Predictors of GER symptoms.

	Females vs. males	NSAID users vs. non-users	Weight loss vs. no weight loss
Mean GSAS ^a	4.93 vs. 4.05	5.40 vs. 4.0	5.29 vs. 4.24
Symptom score	(p=0.025)	(p=0.003)	(p=0.04)
Mean GSAS distress score	5.63 vs. 3.75	6.0 vs. 3.9	6.75 vs. 3.99
	(p=0.005)	(p=0.008)	(p=0.012)
Presence of acid reflux	N.S. ^b	41% vs. 29% (p=0.045)	N.S.
Percent predicted FEV ₁	N.S.	N.S.	62% vs. 71% (p=0.045)
Percent predicted FVC	N.S.	N.S.	82% vs. 91% (p=0.019)

^a Gastroesophageal Reflux Disease Symptom Assessment Scale (GSAS).

^b Not statistically significant (N.S.).

(5) Impact des traitements, kiné

- Diminution épisodes de reflux évalués par **pH** au diag et à 1 an, en modifiant techniques de kiné « standart » (dos à plat/ventre tête en bas 30°cotés) vs « modifiée » (dos proclive/ventre à plat/cotés à plat) chez 20 Nssons dépistés
 - **↘ cures atb** (4,1 cures/an vs 6,6) et durée (14j vs 23 j, $p = 0,05$).
 - A 5 ans, groupe kiné « modifiée »: **meilleur VEMS** et moins de jours hospitalisation.

(5a) Impact des traitements, IPP

- Risques de pneumopathie communautaire (et inf digestives) liés aux IPP chez adultes et enfants décrits

(Canami RB *et al.* Pediatrics 2006; Laheij RJ *et al.* JAMA 2004)

- Etude prospective randomisée vs placebo d'IPP (40 mg x 2/j) chez 17 A sans indication de ttt par IPP ni fundoplicature. Suivi 36 semaines. RGO+ (pH) chez 62% du groupe IPP et 60% placebo.

- Tendence NS à ↗ nb exacerbations dans groupe IPP,
- **Pas de différence** sur délai exacerbation, VEMS, CVF, GSAS et CFQ-R score.

(DiMango E *et al.* BMC Pulmonary Med 2014)

- Le traitement par IPP diminue les reflux acides et majore les reflux non acides. Sous IPP, 35 patients ($13,5a \pm 5,8$) explorés pH-MII pour aggravation reflux (31%) ou dégradation respiratoire (69%):

- **25%** MII pathologique et **35%** pH pathologique (doses inefficaces?).
- Le **reflux non acide** est négativement **corrélé au VEMS**.

(Dalm K *et al.* Pediatr Pulmonol 2012)

(5a) Impact des traitements, IPP

- Etude rétrospective longitudinale de 81 patients CF mis sous IPP (12 pour RGO (pH), 79 pour malabsorption) vs 127 contrôles, âgés en moy de 10a ± 4,4a, des paramètres nutr, resp et bactério.
 - Sous IPP, pas d'impact sur colonisation bactérienne et ↘déclin resp significatif.

(van der Doef *et al.* J Pediatr 2009)

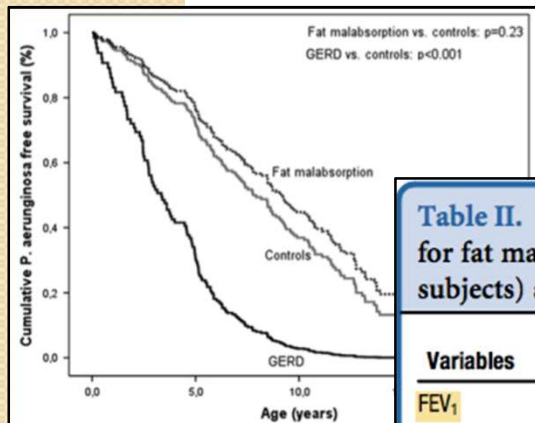


Figure 1. Cumulative free survival of the first

Table II. Longitudinal analysis of pulmonary function and nutritional status in patients receiving gastric acid inhibition for fat malabsorption, gastroesophageal reflux disease, and patients without a history of gastric acid inhibition (control subjects) and adjusted for confounders

Variables	Groups	Number of patients (number of tests)	Variables at age 10 years (95% CI)	P value*	Yearly decline (95% CI)	P value*
FEV ₁	Fat malabsorption	61 (570)	92.9 (86.0; 99.8)	.65	-1.3 (-2.2; -0.5)	.10
	GERD	8 (86)	76.2 (61.7; 90.7)	.025	-1.0 (-3.4; 1.5)	.34
	Controls	112 (1996)	91.7 (86.1; 97.3)	-	-2.2 (-2.7; -1.6)	-
FVC	Fat malabsorption	61 (570)	96.7 (90.8; 102.5)	.43	-0.3 (-1.1; 0.5)	.87
	GERD	8 (86)	82.5 (70.3; 94.8)	.007	0.4 (-1.8; 2.7)	.48
	Controls	112 (1989)	98.4 (93.6; 103.1)	-	-0.4 (-0.9; 0.1)	-
MEF ₅₀	Fat malabsorption	61 (556)	75.5 (64.0; 87.2)	.11	-1.1 (-2.6; 0.4)	.032
	GERD	7 (83)	62.8 (38.7; -86.8)	.61	-1.8 (-6.1; 2.5)	.58
	Controls	111 (1869)	68.5 (59.0; 78.1)	-	-3.0 (-4.0; -2.0)	-
MMEF ₂₅₋₇₅	Fat malabsorption	61 (531)	67.1 (54.1; 80.0)	.11	-2.1 (-3.8; 0.4)	.027
	GERD	7 (75)	54.2 (27.7; 80.7)	.68	-1.2 (-6.4; -3.9)	.24
	Controls	111 (1588)	59.4 (48.7; 70.0)	-	-4.4 (-5.5; -3.2)	-

(5b) Impact des traitements, Nissen

- Le Nissen **diminue significativement le score de toux** et les **exacerbations**, tend à améliorer la fonction resp chez 6 adultes CF en échec de ttt médical « maximal » pour RGOP. (Fahti H *et al.* Cough 2009)
- Evaluation rétrospective paramètres (nutr, resp, nb admissions, nb visites en urg, exacerbations) 2 ans avant et après Nissen pour RGOP (pH) résistant chez 40 patients (+ 8 patients, 1 an avant/après).
 - **↘ exacerbations**, **↘ déclin resp** (- 13,5% VEMS 2 ans avant vs + 1,5% 2 ans après, $p = 0,001$)
 - Patients avec **atteinte resp modérée** et ceux bénéficiant d'une **nutrition entérale** ont le plus grand bénéfice

(Sheikh SI *et al.* Pediatr Pulmonol 2013)

(5b) Impact des traitements, Nissen

- Revue rétrospective de 25 enfants avant et après fundoplicature réalisée à un âge médian de 11 ans (suivi médian 30 mois, 6-77).
 - Amélioration VEMS de +5,3% chez patients « sévères » (VEMS < à 60%) mais déclin de -8,6% chez patients avec VEMS > à 60%.
 - 48% récurrence RGO à 18 (6-29) mois post op.

(Boesch RP *et al.* J Pediatr Surg 2007)

- Mais...les pathologies respiratoires chroniques sont le principal FdR d'échec à moyen terme de la fundoplicature. 281 fundoplicatures, récurrence RGO chez 32% vs 7% sans pathologie respiratoire.

(Taylor LA *et al.* J Ped Surg 1994)

Impact respiratoire du RGOP, au total?

- Pas d'évidence démontrant un **lien de causalité direct** entre RGOP et déclin respiratoire...
- Il existe bien des **preuves de causalité indirecte** de l'impact négatif du RGOP à moyen et long terme sur la fonction respiratoire dans CF :
 - Micro **inhalations**
 - **Inflammation** bronchique
 - **Toux**
 - Modification de la **colonisation bactérienne** bronchique
 - Impact nutritionnel du RGOP?
 - **Effets des traitement** médicaux et chirurgicaux du RGOP sur la fonction respiratoire et la colonisation bactérienne bronchique

Impact respiratoire du RGOP, pour avancer?

- Il manque des études prospectives...
- Fréquence accrue démontrée et symptômes peu spécifiques :
à rechercher de façon systématique??
 - Comment? pHmétrie diagnostique dans de bonnes conditions, au mieux pH-MII (avec données nutritionnelles, respiratoires, bactériologiques)
 - Quand? Après amélioration spontanée (>2 ans, entre 8 et 12 ans??) et avant aggravation ou impact important sur la fonction respiratoire (Déclin respiratoire inexpliqué, Assistance nutritionnelle, Projet anticipé de transplantation)
- Mais techniques lourdes, inconstamment disponibles, réalisation et interprétation complexes : pourquoi ne pas étudier la présence d'aB dans ECBC en prospectif, sans chercher à le corrélér à un RGOP acide ou non acide??

Impact respiratoire du RGOP, pour avancer?

- Définir des **critères précis** du RGOP dans les **registres+++**
- Ne pas croire qu'un TTT par IPP suffit à traiter le RGOP dans la CF... Vérifier, contrôler, évaluer l'efficacité du traitement par **pH** ou **pH-MII**
- Démystifier, anticiper et préparer l'éventuelle fundoplicature, si nécessaire
- TTT « agressif » reconnu comme « raisonnable » en contexte de CF (GER guidelines. *Vandenplas Y et al. JPGN, 2009*)
- **Aucune recommandations diag ni thérapeutiques dans les guidelines CF européennes et américaines publiées; RGOP = pathologie oubliée dans la mucoviscidose?????**