

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE

ANTISECRETOIRES GASTRIQUES CHEZ L'ENFANT

ARGUMENTAIRE

GROUPE DE TRAVAIL

Pr Marc-André BIGARD, Président du groupe, gastro-entérologue, Vandoeuvre-Les-Nancy
Dr Nathalie DUMARCET, responsable du projet, Afssaps

Dr Marc BELLAICHE, gastro-pédiatre, Paris
Pr Nicolas KALACH, gastro-pédiatre, Lille
Pr Thierry LAMIREAU, gastro-pédiatre, Bordeaux
Monsieur Alexandre de LA VOLPILIERE, HAS

Dr Laurent MICHAUD, gastro-pédiatre, Lille
Dr Olivier MOUTERDE, gastro-pédiatre, Rouen
Dr Isabelle PELLANNE, Afssaps
Madame Sabrina SALHI, Afssaps
Pr Patrick TOUNIAN, gastro-pédiatre, Paris

GROUPE DE LECTURE

Dr Alain DABADIE, gastro-pédiatre, Rennes
Pr Christophe DUPONT, gastro-pédiatre, Paris
Pr Frédéric GOTTRAND, gastro-pédiatre, Lille
Dr Charles HAGEGE, gastro-entérologue, Paris
Dr Philippe HOUCKE, gastro-entérologue, Lille
Dr Jean-Paul JACQUES, gastro-entérologue, Toulouse
Dr Dominique LAMARQUE, gastro-entérologue, Paris
Dr Jeanne LANGUEPIN, gastro-pédiatre, Limoge
Dr Jean-Louis LEMASSON, généraliste, Castillon La Bataille
Pr Eric MALLET, gastro-pédiatre, Rouen

Dr Michel MARTIN, généraliste, Montgeron
Pr Chantal MAURAGE, gastro-pédiatre, Tours
Dr Bruno MEYRAND, Saint-Galmier
Dr Alain MORALI, gastro-pédiatre, Vandoeuvre-Les-Nancy
Dr Emile OLAYA, généraliste, Annonay
Pr Jean-Pierre OLIVES, gastro-pédiatre, Toulouse
Dr Jacques RAMBAUD, généraliste, Bombas
Dr Pierre RAZONGLES, généraliste, Toulouse
Pr Jacques SARLES, gastro-pédiatre, Marseille
Dr Jean Yves VOGEL, généraliste, Husserenwesserling

COMITE DE VALIDATION

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeute, Paris
Pr BERGMANN Jean-François, Vice-Président, thérapeute, Paris
Pr VITTECOQ Daniel, infectiologue, Paris, Président de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché
Pr BOUVENOT Gilles, thérapeute, Marseille, Président de la Commission de la Transparence
Pr CARON Jacques, pharmacologue, Lille, Président de la Commission de Pharmacovigilance
Pr JOLLIET Pascale, pharmacologue, Nantes, Présidente de la Commission de la Publicité
Pr AMBROSI Pierre, thérapeute - cardiologue, Marseille
Mme BALLEREAU Françoise, pharmacien, Nantes
Pr BANNWARTH Bernard, thérapeute, Bordeaux

Mme DEBRIX Isabelle, pharmacien, Paris
Dr DESSI Frédéric, neurologue, Bobigny
Dr GERSON Michel, endocrinologue, Le Havre
Dr GIRARD Laurence, gériatre, Paris
Pr GOICHOT Bernard, interniste, Strasbourg
Dr LARRUMBE Jean-Pierre, généraliste, Velaux
M. LIEVRE Michel, méthodologiste, Lyon
Dr MANCERON Véronique, interniste, Colombes
Dr MONTAGNE Olivier, thérapeute - cardiologue, Créteil
Pr RICHIÉ Christian, pharmacologue, Brest
Dr SANTANA Pascale, généraliste, Paris
Dr TEBOUL Patrick, généraliste - urgentiste, Paris
Dr WONG Olivier, généraliste, Paris

SOMMAIRE

METHODE GENERALE	1
INTRODUCTION.....	3
1. PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES ANTISECRETOIRES.....	3
1.1. – LES ANTI-H2.....	3
1.2. – LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS	3
2. LE REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN	4
2.1. LES MANIFESTATIONS DIGESTIVES DU REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN.....	4
2.1.1. Chez l'enfant	4
2.1.2. Chez le nourrisson	5
2.1.3. Situations particulières de RGO.....	5
2.2. LES MANIFESTATIONS EXTRADIGESTIVES DU REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN.....	8
3. LESIONS GASTRODUODENALES.....	9
3.1. TRAITEMENT DES GASTRITES.....	9
3.1.1. Traitement des gastrites à <i>Helicobacter pylori</i>	9
3.1.2. Traitement des gastrites virales et gastrites hypertrophiques	9
3.1.3. Traitement des gastrites médicamenteuses et toxiques.....	10
3.1.4. Traitement de la gastrite par reflux duodéno-gastrique	10
3.1.5. Traitement de la gastrite de stress.....	10
3.1.6. Traitement des gastrites allergiques et apparentées.....	10
3.1.7. Traitement des gastrites au cours des maladies chroniques inflammatoires	10
3.2. TRAITEMENT DES ULCERES GASTRO-DUODENaux CHEZ L'ENFANT	10
3.2.1. Traitement des ulcères gastro-duodénaux associés à une infection à <i>H. pylori</i>	10
3.2.2. Traitement des ulcères gastro-duodénaux non associés a une infection à <i>H. pylori</i>	10
3.3. TRAITEMENT DU SYNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON (SZE).....	10
4. MUCOVISCIDOSE.....	11
5. SITUATIONS COURANTES EN PEDIATRIE	13
5.1. COLIQUES ET PLEURS DU NOURRISSON.....	13
5.2. DOULEUR ABDOMINALE RECURRENTE FONCTIONNELLE CHEZ LE GRAND ENFANT	13
6. HEMORRAGIE DIGESTIVE	13
6.1. PRISE EN CHARGE D'UNE HEMORRAGIE DIGESTIVE.....	13
6.2. INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS ET HYPERTENSION PORTALE CHEZ L'ENFANT.....	13
7. PREVENTION DES LESIONS INDUITES PAR LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS (AINS)	14
8. ERADICATION DE <i>HELICOBACTER PYLORI</i>.....	14
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	18

METHODE GENERALE

Les recommandations de bonne pratique et les références médicales définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances et précisent ce qui est utile ou inutile, voire dangereux, de faire dans une situation clinique donnée. Les recommandations de bonne pratique et les références médicales résultent de l'analyse des données actuelles de la science issues de la littérature et prennent en compte les évaluations réalisées pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments concernés.

Le groupe de travail de l'Afssaps a regroupé des experts de compétence, de mode d'exercice (libéral, hospitalo-universitaire ou hospitalier) et d'origine géographique divers, ainsi que des représentants de l'Afssaps. Les experts ont analysé la littérature et rédigé le document sous la direction d'un président de groupe et l'encadrement d'un responsable de projet.

Plusieurs sociétés savantes : Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE), Groupe Francophone d'Hépatologie, Gastro-Entérologie et Nutrition Pédiatrique (GFHGNP), ont été consultées pour proposer des représentants susceptibles de participer à l'élaboration de cette recommandation.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données *Medline*, *Embase*, *Pascal* et *Cochrane*. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les méta-analyses et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise.

La recherche bibliographique automatisée était basée sur les mots clés suivants :

Histamine H₂ antagonists (toutes dénominations communes incluses) ; Histamine H₂ receptor antagonists (toutes dénominations communes incluses) ; Antacids (toutes dénominations communes incluses) ; Antacid agent (toutes dénominations communes incluses) ; Proton pump inhibitor (toutes dénominations communes incluses) ; Anti-ulcer agents (toutes dénominations communes incluses) ; Prostaglandins (toutes dénominations communes incluses) ; Stomach ulcer ; Duodenal ulcer ; Peptic ulcer ; Peptic ulcer bleeding, peptic ulcer hemorrhage Gastroesophageal reflux ; Gastritis ; Stress ulcer ; Non-steroidal anti-inflammatory agents adverse effects ; Helicobacter pylori.

Elle a été complétée par une recherche manuelle.

Au total, 141 références d'articles originaux, revues de la littérature ou ouvrages de référence ont été utilisées pour l'élaboration définitive du texte.

L'argumentaire et les recommandations de ce travail ont été établis par le groupe selon la méthodologie de la médecine fondée sur les preuves proposée par l'ANAES (ANAES : Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ; Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations - 2000). Les grades A, B et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau *infra*). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont basées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé par le groupe de travail. Le groupe de lecture était composé d'experts de compétence, de mode d'exercice et d'origine géographique divers. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont apprécié la qualité méthodologique et la validité scientifique des propositions, ainsi que la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte.

Le texte a été soumis à l'approbation du Comité de Validation des Recommandations et Références Médicales de l'Afssaps.

Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations selon l'ANAES

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
Niveau 1 : <ul style="list-style-type: none">- Essais comparatifs randomisés de forte puissance- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés- Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 : <ul style="list-style-type: none">- Essais comparatifs randomisés de faible puissance- Etudes comparatives non randomisées bien menées- Etudes de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 : <ul style="list-style-type: none">- Etudes cas-témoin Niveau 4 : <ul style="list-style-type: none">- Etudes comparatives comportant des biais importants- Etudes rétrospectives- Séries de cas- Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	C Faible niveau de preuve scientifique

En cas de données insuffisantes ou incomplètes dans la littérature, ces recommandations ont été fondées sur un accord professionnel.

INTRODUCTION

Les antisécrétoires gastriques ont pour effet pharmacologique principal d'utiliser la sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales de l'estomac. Ils agissent soit directement sur la pompe à protons du pôle apical de la cellule pariétale (inhibiteur de la pompe à protons = IPP), soit indirectement sur les récepteurs membranaires à l'histamine situés au pôle vasculaire de la cellule (anti-H2). Les IPP sont les molécules les plus puissantes et constituent actuellement le traitement de choix pour les pathologies liées à l'acide. Les antisécrétoires ont donc une action thérapeutique dans les maladies où l'acide chlorhydrique joue un rôle.

Seront successivement envisagés le rôle des antisécrétoires dans le reflux gastro-oesophagien, dans les gastrites et ulcères, dans la mucoviscidose, au cours des situations courantes en pédiatrie constituées par les coliques et pleurs du nourrisson et par les douleurs abdominales récurrentes fonctionnelles du grand enfant, dans les hémorragies digestives et pour la prévention des lésions induites par les AINS. La place des antisécrétoires dans les stratégies d'éradication de *H.pylori* est enfin évaluée.

L'objectif de ce document n'est pas d'ordre médico-économique.

1. PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES ANTISECRETOIRES

Le terme d'antisécrétoire sera employé pour les médicaments dont l'action principale est d'inhiber la sécrétion d'acide chlorhydrique par l'estomac, c'est à dire pour les inhibiteurs des récepteurs H2 à l'histamine (anti-H2) et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).

L'acide chlorhydrique est sécrété par les cellules pariétales de la muqueuse du corps gastrique. Il existe une sécrétion permanente dite basale mais cette sécrétion augmente par un facteur voisin de 10 en cas de stimulation par un repas. L'acidité gastrique va entraîner un rétro-contrôle de la sécrétion acide à mesure que le repas est évacué et que l'estomac redevient très acide. Le pH à jeun est voisin de 2, s'élève après les repas vers un pH de 4-5 puis redescend progressivement. En l'absence de traitement antisécrétoire, le pH est au-dessus de 4 pendant 3 à 4 heures par jour du fait de l'effet tampon de l'alimentation.

1.1. – LES ANTI-H2

Ils inhibent la sécrétion acide en bloquant de façon sélective les récepteurs membranaires H2 à l'histamine situés sur le pôle vasculaire des cellules pariétales. La gastrine sécrétée par les cellules G antrales déclenche la sécrétion acide en stimulant la sécrétion d'histamine par les cellules ECL (entéro-chromaffinlike). L'inhibition sécrétoire est surtout marquée par la sécrétion basale (60 à 90%) mais est moins forte pour la sécrétion stimulée [1].

L'effet antisécrétoire des anti-H2 est rapide, bref, d'intensité modérée. Les anti-H2 induisent une tolérance pharmacologique avec baisse de l'intensité de l'effet antisécrétoire en quelques jours. Les anti-H2 sont des molécules généralement bien tolérées.

Chez l'enfant, la cimétidine est indiquée chez le nouveau-né à la posologie de 5 mg/kg/j, chez l'enfant de moins de un an à la posologie de 20 mg/kg/j et de 1 à 12 ans à celle de 20 à 30 mg/kg/j. La ranitidine, la nizatidine et la famotidine n'ont pas d'indication ni de posologie chez l'enfant.

1.2. – LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS

La pompe à protons appartient à la famille des transporteurs d'ions, utilisant la réaction de phosphorylation-déphosphorylation de l'ATP. Les pompes à protons sont situées dans la membrane cytoplasmique des invaginations membranaires formant les canalicules de la cellule pariétale gastrique [2].

Les IPP sont des benzimidazolés substitués, sous forme de mélanges racémiques à l'exception de l'ésoméprazole qui est l'isomère S de l'oméprazole. Leur action est hautement sélective car ce sont des bases faibles qui vont se fixer dans le seul compartiment acide de l'organisme, c'est-à-dire dans la cellule pariétale de l'estomac. Les IPP sont des précurseurs qui se transforment en molécules actives après réaction catalytique en présence d'acide. Le dérivé actif se lie à la pompe à protons par une liaison covalente, irréversible, ce qui explique l'inhibition durable de la sécrétion acide qui réapparaît grâce au recrutement d'enzymes inactifs puis à la synthèse de nouvelles pompes.

Par voie orale, les IPP sont administrés sous forme de granules gastro-protégés pour éviter une transformation trop précoce au niveau de l'estomac. Ils sont absorbés dans le duodénum puis le jéjunum et transformés en composés actifs au niveau de la cellule pariétale. Leur demi-vie plasmatique est courte, de 1 à 2 heures. L'effet antisécrétoire est corrélé à l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique. Les IPP n'inactivent que les pompes à protons activées ce qui rend logique leur prise 30 minutes avant un repas pour obtenir l'effet antisécrétoire maximal.

Les études pharmacocinétiques menées chez l'enfant sont peu nombreuses de même que les études pharmacodynamiques. Elles sont encore plus rares chez le nourrisson et le prématuré. La pharmacocinétique des IPP est voisine chez l'enfant et chez l'adulte [3].

Oméprazole : la dose de 1mg/kg/j est nécessaire pour obtenir une efficacité soutenue sur 24 heures [4]. Cependant, il semble exister une grande variabilité inter-individuelle, le dosage nécessaire pour obtenir la cicatrisation d'une oesophagite variant entre 0,7 et 3,5 mg/kg/j [5]. Par voie IV, la dose de 40 mg/1,73m² (1,17mg/kg) permet d'obtenir un pH gastrique au-dessus de 4 pendant 90% du temps après administration en bolus [6]. Il n'existe pas de forme pharmaceutique d'oméprazole adaptée à l'usage chez l'enfant.

Esoméprazole : ses propriétés pharmacocinétiques dépendent de la dose et de l'âge [7]. Les enfants les plus jeunes auraient un métabolisme plus rapide que les enfants plus âgés. L'ésoméprazole a été testé aux doses de 5, 10, 20 et 40 mg en fonction de l'âge [8]. Chez le nouveau-né et le prématuré, une étude par pH-impédancemétrie de 24 heures a montré une réduction importante des reflux acides sans réduction du nombre total de reflux ou de la hauteur des reflux avec une dose de 0,5 mg/kg/j pendant 7 jours [9].

Lansoprazole : on observe une grande variabilité pharmacodynamique avec des doses utiles variant de 0,73 mg/kg/j à 3 mg/kg/j [10].

Pantoprazole : la dose de 10 mg a été utilisée chez les enfants de 5 à 12 ans pour traiter le RGO et les doses de 20 ou 40 mg pour les adolescents [11].

Les IPP sont des molécules bien tolérées aussi bien à court qu'à long terme. A court terme, une étude prospective récente a suggéré une augmentation de la fréquence des gastroentérites aiguës et des pneumopathies communautaires [12]. Dans cette étude, le risque apparaît identique pour la ranitidine et l'oméprazole, malgré leurs conséquences très différentes sur l'acidité de l'estomac au cours du nyctémère. A long terme (jusqu'à 11 ans d'administration), la tolérance des IPP est bonne chez l'enfant [13]. Il n'a pas été observé de développement de tumeur endocrine ou d'adénocarcinome. Il n'y a pas non plus de retentissement cliniquement significatif sur l'absorption du fer, de la vitamine B12 ou de micronutriments. Il n'y a pas non plus d'interaction cliniquement significative des IPP avec d'autres médicaments.

2. LE REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN

2.1. LES MANIFESTATIONS DIGESTIVES DU REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN

2.1.1. Chez l'enfant

Chez l'enfant, la stratégie thérapeutique est identique à celle de l'adulte jeune [14].

2.1.2. Chez le nourrisson

Le reflux gastro-œsophagien, qui est un phénomène physiologique chez le nourrisson, est fréquent dans l'enfance et tend à diminuer avec l'âge. Il faut le distinguer du reflux acide pathologique, c'est-à-dire avec des complications et un retentissement sur la qualité de vie.

Chez l'enfant le RGO se manifeste principalement par des régurgitations ou des vomissements. La fréquence du reflux chez l'enfant est liée à l'immaturation de l'œsophage et de l'estomac ainsi qu'à la grande quantité de liquide absorbée. Le traitement chez l'enfant dépend de l'âge et de la sévérité des symptômes.

Le reflux physiologique ou le RGO modéré, en particulier chez l'enfant est habituellement sensible au réconfort combiné à un épaississement de l'alimentation et à des modifications des habitudes de vie [15]. Lorsque ces mesures sont insuffisantes une prise en charge pharmacologique est envisagée. La difficulté dans le choix et les modalités du traitement repose sur le manque de robustesse des études publiées, le plus souvent du fait d'effectifs très petits.

Les médicaments prokinétiques ont, soit été retirés en raison d'un profil de tolérance défavorable (cisapride), soit sont d'une efficacité incertaine.

Les anti-H2 ont démontré une efficacité par rapport au placebo. Une étude ayant inclus 29 enfants ayant des signes cliniques de RGO a montré qu'une dose de ranitidine 75 mg (n = 19) contrôle le pH gastrique plus efficacement que le placebo (n = 10) [16]. Une autre étude multicentrique randomisée contre placebo, ayant inclus 35 enfants âgés de 1,3 à 10,5 mois a montré que la famotidine prescrite à la posologie de 0,5 ou 1 mg/kg améliore les signes du reflux (fréquence des régurgitations et temps de pleurs) [17].

Plus récemment une étude de plus grande ampleur (210 enfants et adolescents âgés de 5 jours à 18 ans), mais avec de nombreuses limites méthodologiques (étude ouverte, sans plan d'analyse statistique défini formellement avant l'étude) a évalué la nizatidine administrée pendant 8 semaines à différentes doses. Environ 18 des enfants n'ont pas terminé le traitement du fait d'une efficacité insuffisante. A la 8^{ème} semaine 30% des patients étaient asymptomatiques avec la moitié ne prenant plus d'antiacide. Il n'a pas été trouvé de relation entre la dose et l'effet clinique [18].

Une étude a comparé en cross-over l'oméprazole à un placebo chez 30 enfants âgés de 3 à 12 mois ayant une irritabilité associée à un RGO. Il s'agissait d'une étude randomisée en double aveugle. L'oméprazole a bien diminué l'exposition acide œsophagienne mais pas l'irritabilité qui a eu tendance à s'améliorer avec le temps, indépendamment du traitement [19].

Au cours d'essais non contrôlés, le lansoprazole a été associé à une amélioration de l'ordre de 70% des symptômes ressentis par les enfants (évaluation par le carnet journalier) par rapport à la valeur basale [20].

Le RGO pathologique doit être exploré en deuxième intention par pH-métrie œsophagienne après élimination des autres causes. En cas de RGO acide authentifié par pH-métrie ou avec lésions œsophagiennes endoscopiques, un traitement au long cours (2 à 3 mois) par IPP peut être entrepris. Bien que l'oméprazole soit le seul IPP indiqué (AMM) chez l'enfant à partir d'un an, le traitement par IPP peut être instauré même avant l'âge d'un an.

Il n'y a pas lieu de traiter par IPP, un enfant qui a fait un malaise en l'absence de RGO pathologique.

2.1.3. Situations particulières de RGO

- **Prématuré**

Le reflux gastro-œsophagien est souvent suspecté comme cause de diverses manifestations cliniques chez le prématuré. La revue de la littérature montre que sur ce sujet peu de choses sont connues, et que les critères cliniques et paracliniques de diagnostic, les explorations et le traitement proposés chez le prématuré suspect de reflux ne reposent pas sur des bases établies [21].

Le reflux gastro-œsophagien est fréquent chez le prématuré, comme chez le jeune nourrisson, principalement pour les raisons suivantes :

- l'immaturation, encore discutée, du système anti-reflux [22,23],

- la longueur de l'œsophage,
- la sonde gastrique [24],
- les éventuels problèmes respiratoires (maladie des membranes hyalines, bronchodysplasie),
- les xanthines,
- les stimulations (mouvements, efforts de poussée) [25].

Les quantités relatives de lait sont pour beaucoup dans le reflux du prématuré et du jeune nourrisson (150-200 ml/kg).

Le mécanisme principal de ces reflux est la relaxation transitoire du sphincter inférieur de l'œsophage [26], favorisée par la réplétion gastrique et les efforts de poussée.

Le reflux acide est minimisé et tamponné par la nutrition à débit continu sur des périodes prolongées. Par ailleurs la production d'acide peut être initialement moindre que chez l'enfant à terme (ceci est mal connu).

Le diagnostic du reflux chez le prématuré est difficile.

- Les signes cliniques ne sont pas spécifiques [27], l'endoscopie est mal tolérée par les enfants et rarement faite. Elle ne pourrait visualiser qu'une oesophagite. La miniaturisation des endoscopes devrait cependant permettre d'explorer plus fréquemment les suspicions d'oesophagites. La laryngoscopie peut apporter des arguments en faveur d'un reflux (inflammation du carrefour aéro-digestif).
- La pHmétrie pose des problèmes de méthodologie [28]. Examen du reflux acide, elle est en défaut par le caractère souvent lacté et donc neutre du liquide qui reflue (seuls 11 % des reflux sont acides), Certains prématurés ont un pH gastrique supérieur à 4 plus de 90% du temps. Les normes sont mal connues chez le prématuré (3 à 12% de pH < 4), [29]. Enfin la concordance entre reflux acides et apnées n'a pas été démontrée.
- De nouvelles sondes d'impédance-métrie pourraient dans l'avenir permettre des recherches sur le reflux quel que soit son pH [30], l'intérêt de cette technique reste à démontrer. L'importance clinique des reflux non acides est encore moins bien connue que celle des reflux acides ; il est possible que chacun ait un rôle dans des complications différentes (apnées, oesophagite).

Le traitement du reflux du prématuré et de ses complications supposées est mal codifié :

- les indications usuelles des traitements anti-reflux sont discutées ;
- la dompéridone et le métoclopramide n'ont pas prouvé leur efficacité chez le prématuré, et font courir le risque d'effets secondaires [31]. L'érythromycine n'a pas d'efficacité démontrée ;
- les laits épaissis (« AR » : Anti-Reflux) n'ont pas prouvé leur efficacité sur le reflux acide du nourrisson (4), et ne sont pas adaptés aux besoins nutritionnels du prématuré ;
- l'orthostatisme n'a pas prouvé sa supériorité chez le nourrisson [32] ;
- certains auteurs incriminent l'allergie au lait de vache dans le reflux sévère et préconisent un essai de régime d'exclusion [33] ;
- un seul travail [34] a étudié la pharmacocinétique, la tolérance à court terme et l'efficacité de l'oméprazole chez l'enfant nouveau-né et préterme. Cette étude conclut à l'amélioration des paramètres pHmétriques sans aucun effet sur les symptômes cliniques (apnées...) qui avaient motivé la recherche du reflux.

Cependant, l'administration d'oméprazole (1 mg/kg/jour) sous forme de solution dans du bicarbonate n'est pas une pratique validée. L'administration sous forme de granules est inadaptée au prématuré. La ranitidine (3-5 mg/kg/jour) est plus facilement utilisée du fait de sa formulation galénique. Cependant, selon une étude, la ranitidine aggraverait les lésions neuronales ischémiques chez l'animal [35] et l'incidence de l'entérocolite ulcéro-nécrotique chez le prématuré de très faible poids naissance [36].

• Polyhandicapé

Chez l'enfant polyhandicapé, le RGO pathologique est à la fois plus fréquent et plus sévère [37,38]. Les facteurs favorisants sont un déficit moteur d'origine centrale, un quotient intellectuel inférieur à 35, une scoliose, un traitement anticomitial ou par benzodiazépines, un état grabataire. Le diagnostic du RGO peut

être difficile en raison notamment d'une expression atypique (refus alimentaire, pneumopathies récidivantes, rumination, érosions dentaires, renforcement de la spasticité,...), expliquant des délais diagnostiques souvent longs et la fréquence des formes graves avec oesophagite et/ ou dénutrition.

La chirurgie anti-reflux, considérée comme plus efficace que le traitement médical avant l'ère des IPP [39], est encore actuellement associée à une morbidité plus importante que dans la population générale [40]. Le RGO récidive dans plus de 40% des cas [41, 42] nécessitant une reprise chirurgicale dans 15% des cas [42]. L'oméprazole s'est avéré efficace chez l'enfant polyhandicapé, indépendamment du degré d'oesophagite [43, 44]. La guérison de l'oesophagite est obtenue dans plus de 85% des cas avec une posologie de 40 mg/j pendant 3 mois, et nécessite exceptionnellement d'augmenter à 60 mg/j [43,44]. Lors du passage de 40 à 20 mg/j, une rechute est observée dans 11 à 14% des cas mais les symptômes disparaissent en augmentant la posologie [43,44]. Le traitement par IPP au long cours améliore les symptômes et la qualité de vie des patients, et devrait être proposé en première intention chez les enfants polyhandicapé présentant un RGO [37,38]. En cas de persistance des symptômes après 6 mois de traitement, une intervention chirurgicale peut être discutée.

- **Atrésie de l'œsophage congénitale**

La prévalence du reflux gastro-oesophagien (RGO) est augmentée chez les patients opérés à la naissance d'une atrésie de l'œsophage (AO) [45, 46, 47]. La prévalence du RGO dans cette population varie de 26 à 70 % selon les études et le mode d'exploration du RGO [48,49,50,51,52,53,54].

Le RGO est considéré soit comme une anomalie associée, liée à une motricité anormale de l'œsophage observée chez les patients opérés à la naissance d'une AO, soit comme la conséquence de la chirurgie néonatale. En particulier, la tension de l'œsophage au moment de l'anastomose pourrait être à l'origine d'un raccourcissement du segment abdominal de l'œsophage et d'une ouverture de l'angle de His, deux éléments qui participent au dispositif anti-reflux [55]. Des lésions du nerf vague au cours de la chirurgie réparatrice pourraient également favoriser les anomalies de la motricité digestive [50].

Le RGO est un facteur de risque de survenue et de récurrence de sténose anastomotique. Il est également impliqué dans des manifestations ORL et respiratoires. Il peut être à l'origine de lésions d'oesophagite peptique et, s'il évolue pendant plusieurs années, responsable de modifications histologiques de l'épithélium oesophagien, et se compliquer d'endobrachyœsophage encore appelé œsophage de Barrett [56].

La prévalence des lésions histologiques d'oesophagite, à distance du traitement de l'atrésie de l'œsophage, varie entre 9 et 53 % selon les études [57,58,59,60,61] (Tableau 1). Un à 2 % des patients étudiés dans ces études présentent une métaplasie gastrique ou intestinale de la muqueuse oesophagienne. Quelques observations d'adénocarcinome du bas de l'œsophage et de carcinome épidermoïde ont été rapportées à l'âge adulte chez des patients opérés à la naissance d'une atrésie de l'œsophage [61,62,63].

Tableau 1 : Oesophagite et œsophage de Barrett chez l'enfant opéré d'une atrésie de l'œsophage

Auteurs	Nombre de patients étudiés	Recul/intervention initiale (ans)	Métaplasie gastrique ou intestinale Nombre (%)	Oesophagite Nombre (%)
Lindahl (1993) [57]	37	2-11 (Moyenne : 7,6)	2 (8 %)	21 (57 %)
Smpipi (1998) [58]	35	3-30 (Moyenne : 12,6)	2 (6 %)	20 (57 %)
Krug (1999) [59]	34	> 18	2 (6 %)	9 (26 %)
Deurloo (2003) [60]	23	> 25	1 (4 %)	2 (9 %)
Deurloo (2005) [61]	49	10-26 (Moyenne : 17)	3 (8 %)	30 (75 %)

Le devenir à long terme du RGO et les conséquences de celui-ci sur la muqueuse oesophagienne restent mal connus, les études disponibles restant rares compte tenu du recul encore limité dans cette pathologie (la première description d'une anastomose pour une AO date de 1941).

D'autres études sont nécessaires afin d'évaluer avec un recul plus important, la prévalence des lésions d'oesophagite et surtout de métaplasie du bas de l'œsophage chez ces patients afin de définir des recommandations en termes de suivi endoscopique et de traitement antisécrétoire.

Il n'existe pas de donnée publiée concernant l'efficacité d'un traitement systématique par IPP chez les enfants opérés d'une AO en termes de diminution du risque de survenue d'endobrachyoesophage ou de survenue d'une sténose anastomotique.

- **Hernie diaphragmatique congénitale**

Le reflux gastro-oesophagien est une complication fréquente chez les patients opérés à la naissance d'une hernie diaphragmatique congénitale (HDC) [64,65,66,67,68,69,70,71].

Dans la série lilloise [66], le RGO concernait plus d'un tiers de l'ensemble des patients et les deux tiers des enfants avec oxygénation extra-corporelle. Dans la série de Lund [68], la totalité des patients présentait des signes cliniques de RGO.

Les relations entre RGO et HDC restent discutées [72,73]. Des anomalies anatomiques de la jonction oeso-gastrique, un défaut d'expansion du poumon, une augmentation de la pression intra-abdominale, une malposition de l'estomac sont des facteurs de risque de RGO rapportés dans cette population. Des troubles de la motricité oesophagienne consécutifs à l'obstruction de l'œsophage dès la période néonatale ont également été incriminés.

Le traitement chirurgical du RGO, après hernie congénitale, se heurte au problème des modifications anatomiques de la région diaphragmatique qui peuvent rendre le geste chirurgical difficile et/ou le montage anti-reflux incompetent.

Les indications des IPP chez les enfants opérés d'une hernie diaphragmatique recoupent les indications du traitement du RGO sévère, compliqué ou non d'une oesophagite chez l'enfant.

Il n'existe pas de donnée concernant l'efficacité d'un traitement par IPP au long cours sur l'évolution de la fonction respiratoire dans cette population [74].

2.2. LES MANIFESTATIONS EXTRADIGESTIVES DU REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN

L'association RGO-pathologie ORL récurrente ou chronique est rapportée depuis plusieurs décennies et pose le problème difficile du lien de cause à effet entre les deux pathologies [75,76,77,78].

Le RGO peut être la cause de la pathologie ORL essentiellement par un mécanisme d'irritation directe par l'acidité remontant de l'estomac. Le RGO peut toutefois être acide, neutre ou alcalin; la responsabilité du RGO dans la survenue des signes ORL est plus délicate à établir si ce RGO n'est pas acide. Le mécanisme réflexe par stimulation de chémorécepteurs muqueux par le matériel refluant est plutôt incriminé dans la pathologie des voies aériennes inférieures et notamment dans l'asthme.

La réalisation d'examen complémentaires pour recherche de RGO ne doit pas être systématique et il est légitime d'aborder tout d'abord ces symptômes sous l'aspect clinique pour rechercher des signes évocateurs de RGO sous-jacent :

- signes digestifs de RGO (régurgitations, vomissements, pyrosis ; en précisant si ces symptômes sont diurnes ou nocturnes et s'ils étaient présents pendant les premiers mois de vie) ;
- caractère nocturne des symptômes (notamment de la toux) ;
- présence de lésions évocatrices en cas d'endoscopie laryngée (érythème et œdème des aryténoïdes et de la commissure postérieure) ;
- absence de caractère saisonnier de la pathologie.

A cette réserve près, le RGO est parfois évoqué devant de nombreux symptômes ou pathologies ORL :

- otites à répétition ;
- pharyngites et rhinopharyngites à répétition ;
- paresthésies pharyngées à type de « boule dans la gorge » ou de gêne à la déglutition hors des repas, symptôme souvent sans traduction à l'examen pharyngé ;
- laryngites à répétition, stridor laryngé, dysphonie à type de fatigabilité vocale, de voix couverte ou rauque survenant par accès de quelques jours ;
- toux chronique rauque par irritation laryngo-trachéale.

Le RGO ne doit pas être évoqué en première intention devant ces pathologies qui sont d'origine infectieuse avant tout. Ce n'est que devant des symptômes atypiques ou rebelles que le RGO peut être évoqué. La fréquence du RGO varie selon l'âge des enfants concernés, les symptômes et les pathologies étudiées, les modalités d'explorations du RGO (pH-métrie, scintigraphie, radiographie ou autre modalité).

La responsabilité du reflux dans les événements pathologiques du prématuré, comme les apnées, les désaturations, les bradycardies est également loin d'être démontrée [79, 80, 81]. Elle est probable pour une petite proportion au moins de ces événements, quelle que soit l'importance du reflux et de son pH.

L'examen complémentaire de référence pour affirmer le RGO est la pH-métrie de 24 h [82]. Elle permet d'affirmer si le RGO est acide, d'enregistrer avec les marqueurs d'événements des séquences reflux-symptôme respiratoire et en particulier RGO-Toux. Le caractère nocturne du RGO est plus particulièrement recherché ainsi que les troubles de la clairance œsophagienne se traduisant par des épisodes prolongés.

La scintigraphie œsophagienne s'est avérée décevante avec une sensibilité médiocre. Le TOGD n'a pas sa place pour rechercher le RGO. L'impédance-métrie qui permet d'évaluer le RGO, sans préjuger de sa nature acide ou non, permettra sans doute de mieux évaluer les patients ayant des manifestations cliniques de RGO avec pH-métrie normale. Cette exploration est encore peu répandue et sa place en pédiatrie reste à définir [83,84,85].

L'affirmation d'une relation de cause à effet RGO-signes ORL repose sur des arguments cliniques et des arguments pH-métriques : le caractère nocturne du RGO, le caractère prolongé des épisodes de RGO, la séquence RGO-Toux et non l'inverse. L'argument évolutif avec diminution et a fortiori disparition des symptômes sous traitement anti-reflux constitue en pratique l'argument le plus convaincant.

Parmi les modalités thérapeutiques, les recommandations habituelles hygiéno-diététiques restent valables chez le jeune enfant : fractionner les repas, éviter le liquide au coucher, surélever la tête du lit, éviter le tabagisme passif du fait de l'effet doublement délétère sur les signes ORL et le RGO. Les prokinétiques restent disponibles et les antiacides ont une efficacité modérée. Dès lors qu'un reflux acide a été incontestablement établi, il est légitime de proposer un traitement antisécrétoire par inhibiteur de la pompe à protons de type oméprazole. La décision d'un traitement chirurgical est particulièrement délicate dans ce contexte [86]. Elle doit être bien pesée avec l'aide d'enregistrements pH-métriques sous traitement, ainsi que par la recherche d'une œsophagite peptique en endoscopie confortant l'indication chirurgicale.

3. LESIONS GASTRODUODENALES

3.1. TRAITEMENT DES GASTRITES

3.1.1. Traitement des gastrites à *Helicobacter pylori*

Si *Helicobacter pylori* est identifié suite à une biopsie gastrique, le schéma thérapeutique d'une trithérapie associant un IPP et deux antibiotiques en cure de 7 jours décrit au chapitre 8, est recommandé.

3.1.2. Traitement des gastrites virales et gastrites hypertrophiques

En dehors des cas où celles-ci seraient associées à un déficit immunitaire justifiant un traitement antiviral approprié, le caractère spontanément favorable des gastrites virales ne justifie pas de traitement spécifique, cela d'autant plus que dans quelques rares cas de gastrite chronique hypertrophique à CMV, un traitement spécifique n'a pas fait la preuve de son efficacité [87].

En cas de symptomatologie clinique importante, un traitement symptomatique associant antiacide, pansement gastrique et/ou IPP sera institué. En cas d'hypoalbuminémie sévère, il sera nécessaire de maintenir un volume intracellulaire efficace par des perfusions d'albumine et de compenser les fuites protidiques par un apport nutritionnel hyper-protidique par voie entérale ou parentérale si nécessaire [87,88].

3.1.3. Traitement des gastrites médicamenteuses et toxiques

Dans cette situation, la prise en charge fait essentiellement appel à la suppression de l'agent causal associé en cas de manifestations cliniques à un traitement antisécrétoire [89].

3.1.4. Traitement de la gastrite par reflux duodéno-gastrique

Cette entité pathologique est discutée. Les antisécrétoires ne sont pas indiqués dans cette situation.

3.1.5. Traitement de la gastrite de stress

Il n'y a pas de preuve d'efficacité des antisécrétoires dans l'aspect préventif des gastrites liées au stress comme l'a montré l'étude pédiatrique comparant la cimétidine à un placebo [90].

3.1.6. Traitement des gastrites allergiques et apparentées

Celui-ci relève essentiellement de la suppression de l'agent responsable et d'éventuel traitement par des anti-allergiques. Les antisécrétoires ne sont pas recommandés dans ce type de gastrites.

3.1.7. Traitement des gastrites au cours des maladies chroniques inflammatoires

Le traitement de la gastrite ulcérée et symptomatique survenant au cours des maladies inflammatoires du tube digestif fait appel aux antisécrétoires associés aux traitements spécifiques de ces maladies [89].

Les gastrites auto-immunes s'accompagnant le plus souvent d'une achlorhydrie, les traitements anti-acides et antisécrétoires sont très controversés [91,92].

3.2. TRAITEMENT DES ULCERES GASTRO-DUODENaux CHEZ L'ENFANT

3.2.1. Traitement des ulcères gastro-duodénaux associés à une infection à *H. pylori*

Il est recommandé de prescrire une trithérapie selon le schéma thérapeutique décrit au chapitre 8 pendant 4 semaines en totalité. Un contrôle d'éradication de *H. pylori* par un test respiratoire doit être pratiqué 1 mois après l'arrêt du traitement.

3.2.2. Traitement des ulcères gastro-duodénaux non associés à une infection à *H. pylori*

Les ulcères non associés à une infection à *H. pylori* et qui ne sont pas d'origine médicamenteuse justifient un traitement par IPP pendant 4 à 6 semaines.

3.3. TRAITEMENT DU SYNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON (SZE)

Le syndrome de Zollinger-Ellison est rarissime chez l'enfant et sa prise en charge repose sur les IPP à des doses appropriées en fonction de la disparition de troubles digestifs et de diarrhées.

4. MUCOVISCIDOSE

- *Hypersécrétion gastrique*

Dans certaines études [93,94], il a été observé une augmentation de la sécrétion gastrique acide basale et stimulée chez l'enfant atteint de mucoviscidose. L'hypercapnie et l'hypoxie pourraient être des facteurs favorisants [95]. Néanmoins, l'hypersécrétion acide reste controversée, et les valeurs du pH intra-gastrique à jeun ainsi que ses variations au cours d'un repas semblent identiques chez le patient mucoviscidosique et le sujet normal [96,97].

- *Reflux gastro-oesophagien*

La fréquence du RGO chez l'enfant atteint de mucoviscidose est élevée, avec toutefois des chiffres variant de 20 à 81% selon les études [98,99,100,101,102] Il est présent chez le petit enfant [101], et souvent dès les premiers mois de vie [102].

Le RGO est souvent plus agressif chez les enfants atteints de mucoviscidose, avec des épisodes de reflux acide de longue durée, notamment pendant le sommeil [100,103,104]

Le RGO peut être responsable de difficultés d'alimentation, d'œsophagite peptique, d'intolérance à la Nutrition Entérale à Débit Constant (NEDC), d'aggravation pulmonaire.

Comme chez les autres enfants, la relaxation inappropriée du SIO représente le mécanisme principal du RGO [105]. Interviennent également des facteurs plus spécifiques comme la toux, la distension thoracique et l'hyperacidité gastrique [93].

Le cisapride, prokinétique antérieurement utilisé, améliorait les symptômes chez seulement 3/7 et 16/20 malades dans les études de Cucchiara [105] et de Malfroot [101]. Aucune étude n'a évalué l'intérêt des autres prokinétiques.

Aucune étude n'a évalué l'efficacité des IPP sur le RGO spécifiquement chez l'enfant atteint de mucoviscidose.

- *Efficacité des enzymes pancréatiques*

Le traitement de l'insuffisance pancréatique fait appel à des enzymes dites « gastro-protégés », enrobés dans des microsphères, dont l'ouverture se produit dans le duodénum lorsque le pH est supérieur à 4. Le pH duodénal, à jeun et en période post-prandiale, est significativement plus acide chez le sujet atteint de mucoviscidose que le sujet normal [106], en raison de l'hypersécrétion acide [93] et surtout de la baisse de la sécrétion de bicarbonate par le pancréas [107,108]. L'efficacité des enzymes, appréciée par la stéatorrhée ou la consommation en UI lipase/kg/j [109], est corrélée au pH duodénal.

Certains patients gardent une stéatorrhée importante malgré des doses élevées d'enzymes.

Pour lutter contre cette moindre efficacité des enzymes pancréatiques, il a été proposé d'élever le pH duodénal. L'adjonction de bicarbonates dans les microsphères, un traitement par un anti-H2 ou des prostaglandines E2, ont des effets variables [108,110,111,112,113,114,115,116,117].

Plusieurs études ont évalué l'efficacité des IPP sur la stéatorrhée dans la mucoviscidose (Tableau 2).

Deux études ouvertes avec l'oméprazole [109] et le lansoprazole [118] chez l'enfant mucoviscidosique ont montré une amélioration de l'absorption des graisses avec ces traitements.

Six études contrôlées mais de faible effectif, sont disponibles. Elles concernent plus les adultes (5 études) que l'enfant (1 étude).

- Un essai randomisé en double aveugle a comparé en cross-over, oméprazole (20 mg/j) à un placebo chez 9 adultes mucoviscidosiques ayant une stéatorrhée persistante [119]. Le traitement par oméprazole a permis une diminution de l'excrétion fécale uniquement chez les patients ayant également des doses suffisantes d'enzymes pancréatiques (60 000 UI/j).

- Un essai randomisé en double aveugle a comparé en cross-over, oméprazole (20 mg/j) à un placebo chez 11 adultes mucoviscidosiques [120]. Le traitement par oméprazole a permis une diminution de l'excrétion fécale uniquement chez les sujets ayant une sécrétion pancréatique résiduelle. La posologie d'enzymes pancréatiques n'était toutefois pas suffisante (30 000 UI/j).

- Un essai randomisé en double aveugle a comparé en cross-over, oméprazole (60 mg/j) à la cimétidine (1200 mg/j) chez 12 adultes mucoviscidosiques ayant une stéatorrhée persistante [121]. La stéatorrhée a été améliorée par la cimétidine et l'oméprazole. L'oméprazole semblait plus efficace mais la différence avec la cimétidine n'était pas significative.

- Un essai randomisé en double aveugle [122], a comparé en cross-over, oméprazole (10 ou 20 mg/j selon le poids) à un placebo chez 5 enfants ayant des doses élevées d'enzymes pancréatiques. La stéatorrhée a diminué chez 3 enfants et augmenté chez 2 enfants.

- Un essai randomisé, chez 10 adultes et 15 enfants, a comparé l'effet de 2 dosages de ranitidine sur le coefficient d'absorption des graisses [115]. Les 10 adultes ont ensuite été également traités par 20 mg/j d'oméprazole. Aucune amélioration du coefficient d'absorption des graisses n'a été notée avec la ranitidine ou l'oméprazole.

- Un essai randomisé a comparé en cross-over des périodes avec et sans oméprazole (10 ou 20 mg/j selon le poids) chez 15 enfants mucoviscidosiques présentant une stéatorrhée persistante (> 7 g/j) malgré des posologies élevées (> 10 000 UI/kg/j) d'extraits pancréatiques [123]. La stéatorrhée a diminuée chez tous les enfants sauf un, avec en moyenne une baisse de 13 g/j à 5,5 g/j, soit des coefficients d'absorption des graisses passant de 87% à 94%.

Les données de la littérature sont actuellement insuffisantes pour affirmer que la réduction de l'acidité gastrique par un traitement anti-sécrétoire permet d'améliorer l'absorption lipidique et le statut nutritionnel chez les sujets mucoviscidosiques [124]. Néanmoins, un traitement par IPP pendant quelques semaines peut être essayé en cas de stéatorrhée persistante malgré des doses élevées d'extraits pancréatiques. Selon un accord professionnel, il pourra être prolongé en cas d'amélioration de la stéatorrhée et du statut nutritionnel.

Tableau 2 : Efficacité des IPP sur la stéatorrhée dans la mucoviscidose

Référence	Type d'étude	Patients	Molécule	Posologie Durée	Résultat
Heijerman (1991) [119]	comparative randomisée cross-over	9 adultes	oméprazole	20 mg/j 14 j	amélioration absorption des graisses
Heijerman * (1993) [120]	comparative randomisée cross-over	11 adultes	oméprazole	20 mg/j 14 j	diminution stéatorrhée
Bruno (1994) [121]	comparative randomisée cross-over	12 adultes	oméprazole vs cimétidine	60 mg/j 1200 mg/j 14 j	diminution stéatorrhée cimétidine vs oméprazole : NS
Baraclough (1996) [109]	Ouverte	5 enfants	oméprazole	10 ou 20 mg/j 3 mois	amélioration absorption des graisses augmentation prise de Pds
Chung (2000) [122]	comparative randomisée cross-over	5 enfants	oméprazole vs placebo	10 ou 20 mg/j 45j	pas d'effet sur absorption des graisses
Tran (1998) [118]	Ouverte	15 enfants	lansoprazole	15 mg/j 10 j	diminution stéatorrhée amélioration statut nutritionnel
Francisco (2002) [115]	Comparative randomisée cross-over	10 adultes	oméprazole vs placebo	20 mg/j	pas d'effet sur absorption des graisses
Proesmans (2003) [123]	Randomisée cross-over	15 enfants	oméprazole	10 ou 20 mg/j 1 mois	amélioration absorption des graisses

*posologie non optimale des enzymes pancréatiques

5. SITUATIONS COURANTES EN PEDIATRIE

5.1. COLIQUES ET PLEURS DU NOURRISSON

Une seule étude a évalué en double aveugle contre placebo l'effet des IPP (oméprazole) sur les pleurs du nourrisson [125]. D'autres études ont montré l'efficacité des IPP pour traiter le RGO ou l'œsophagite des nourrissons, mais les pleurs n'étaient pas un symptôme constamment pris en compte pour inclure les patients.

Cette étude a inclus 30 nourrissons âgés de 3 à 12 mois présentant des pleurs excessifs. De manière randomisée et en double aveugle, les nourrissons ont reçu successivement et en cross-over, soit de l'oméprazole, soit le placebo pendant une durée de deux fois 2 semaines pour chaque thérapeutique. Ils ont également bénéficié d'une pH-métrie avant et après la première période de 2 semaines (au cours de laquelle 15 enfants avaient reçu le placebo et les 15 autres de l'oméprazole).

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous. Ils montrent que l'oméprazole diminue significativement l'index de reflux par rapport au placebo, ce qui était attendu. En revanche, il ne montre pas d'effet supérieur de l'oméprazole par rapport au placebo dans la réduction des pleurs. On note d'ailleurs une diminution de la durée des pleurs avec le temps, ce qui est connu, et ceci indépendamment de l'utilisation d'oméprazole ou de la guérison du reflux acide.

	Index de reflux	Pleurs période 1	Pleurs période 2
Oméprazole	- 8,9%*	- 17%	- 27%
Placebo	- 1,9%	- 29%	- 31%

*p<0,001

Cette étude démontre clairement l'inutilité des IPP dans les pleurs du nourrisson, même lorsque ceux-ci sont associés à un RGO. Ce travail n'exclut cependant pas la nécessité de traiter un RGO ou une œsophagite par des IPP chez le nourrisson, indépendamment d'éventuels pleurs associés.

5.2. DOULEUR ABDOMINALE RECURRENTE FONCTIONNELLE CHEZ LE GRAND ENFANT

Il n'est pas recommandé de traiter le grand enfant par IPP en cas de dyspepsie (épigastralgie, satiété précoce, éructations, ballonnement) [126,127,128].

6. HEMORRAGIE DIGESTIVE

6.1. PRISE EN CHARGE D'UNE HEMORRAGIE DIGESTIVE

Une hémorragie digestive nécessite une endoscopie et un traitement adapté est recommandé si des lésions ulcérales sont révélées.

Dans un contexte d'hémorragies digestives de faible abondance induites par des vomissements itératifs, il n'y a pas lieu d'explorer et de traiter par antisécrétoires, sauf en cas de prise d'AINS.

Un traitement antisécrétoire n'est pas recommandé pour la prévention des hémorragies liées au stress en réanimation.

6.2. INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS ET HYPERTENSION PORTALE CHEZ L'ENFANT

L'hypertension portale est une situation rare chez l'enfant. Les causes peuvent être pré-hépatiques (obstruction porte), sinusoidale (cirrhose), et post-sinusoidale (obstruction des veines sus-hépatiques).

Les complications principales sont l'hémorragie par rupture de varices œsophagiennes, dont le traitement et la prophylaxie repose sur les bêta-bloquants, l'éradication des varices œsophagiennes ou la ligature [129].

Chez l'adulte, l'oméprazole est moins efficace que l'octréotide ou la vasopressine pour contrôler une hémorragie par rupture de varices œsophagiennes [130].

L'effet de l'oméprazole est discuté dans la cicatrisation des ulcères post-sclérothérapie ou ligature :

- dans une étude ouverte menée chez 9 adultes cirrhotiques, l'oméprazole (40 mg/j) a permis la cicatrisation des ulcères post-sclérothérapie [131] ;
- dans une étude randomisée en double aveugle, 47 adultes ont reçu un traitement par oméprazole (20 mg/j) ou un placebo [132]. Le nombre et la profondeur des ulcères et le nombre de sténose n'étaient pas améliorés par l'oméprazole ;
- dans une étude randomisée en double aveugle, chez 42 adultes cirrhotiques, le pantoprazole (40 mg/j) a permis de diminuer la taille, mais pas le nombre, des ulcères après ligature de varices œsophagiennes [133].

Aucune étude n'est disponible chez l'enfant. Dans une revue sur l'hémorragie par rupture de varices œsophagiennes, Molleston recommande toutefois un traitement par IPP en raison de la fréquence des ulcères chez les sujets cirrhotiques [129].

7. PREVENTION DES LESIONS INDUITES PAR LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS (AINS)

Les AINS sont très utilisés chez l'enfant du fait de la fréquence des épisodes infectieux et douloureux de la petite enfance. Ces produits sont en vente libre dans les pharmacies d'officine, et sont largement prescrits en première intention. Il s'agit essentiellement de l'ibuprofène.

Les effets secondaires dus aux AINS sont fréquents chez l'adulte allant pour le tube digestif haut de la simple dyspepsie aux complications ulcéreuses graves susceptibles d'entraîner le décès.

L'existence d'accidents digestifs dus aux AINS est indiscutable chez l'enfant : ulcères hémorragiques ou non, sténoses de l'antré, gastrites aiguës. Leur incidence est encore mal établie [134,135,136,137] mais probablement inférieure à celle constatée chez l'adulte. Le rôle de *Helicobacter pylori* n'est pas établi dans les complications digestives des AINS chez l'enfant.

L'Afssaps a publié une recommandation sur le traitement de la fièvre [138], conseillant l'utilisation du produit comportant le moins d'effet secondaire, qui s'avère être le paracétamol. La Société Française de Pédiatrie a émis une recommandation conseillant l'utilisation du paracétamol en monothérapie en première intention [139], cette recommandation a été reprise dans une mise au point récente [140]. Le nombre d'incidents ou accidents devrait être réduit par l'application de ces recommandations.

Il n'existe pas d'études pédiatriques spécifiques pour les traitements aigus ou au long cours, quelle que soit la dose d'AINS. Ainsi, il n'est pas possible de proposer une recommandation étayée spécifique à l'enfant lorsque le traitement par AINS est indispensable. Une adaptation des recommandations adultes peut être faite (celles-ci reconnaissent un effet préventif et curatif des IPP sur les lésions induites par les AINS).

Le traitement préventif par antisécrétoire n'est pas recommandé lors d'une prise d'AINS aiguë ou au long cours chez l'enfant sans antécédents digestifs particuliers.

Un tel traitement peut être prescrit au cas par cas, chez un enfant aux antécédents d'ulcère gastro-duodéal, de gastrite, d'effet secondaire oeso-gastro-duodéal des AINS ou lors de l'association de deux médicaments potentiellement gastrotoxiques,.

En cas de symptomatologie digestive haute sous AINS chez l'enfant, une endoscopie précisera les lésions éventuelles (gastrite, ulcère), cf chapitre Lésions gastro-duodénales.

8. ERADICATION DE *HELICOBACTER PYLORI*

H.pylori induit constamment une gastrite histologique, et parfois sans traduction clinique. *H.pylori* joue un rôle dans la pathogénie des rares ulcères gastro-duodénaux de l'enfant ou de l'adolescent. L'éradication de *H.pylori* est indiquée dans ces situations cliniques.

De nombreuses propositions thérapeutiques ont été faites pour obtenir cette éradication, avec l'utilisation de différents antibiotiques, d'antisécrétoires comme les anti H2 et les IPP ou de bismuth. Dans le cadre de cette recommandation, nous envisageons le rôle des antisécrétoires dans les schémas d'éradication en exposant les résultats des études publiées. Il est nécessaire de noter que l'origine géographique des essais cliniques entre en ligne de compte pour interpréter les résultats obtenus en raison des variations des taux de résistance de *H.pylori* à certains antibiotiques, notamment les nitro-imidazolés dans différentes régions du monde. La large utilisation de cette classe d'antibiotiques dans les pays en voie de développement a entraîné un taux de résistance élevé de *H.pylori* à cet antibiotique.

Une méta-analyse (comportant 98 références) des traitements d'éradication de *H.pylori* chez l'enfant a été publiée en 2007 et a servi de base à ce chapitre [141]. Cette méta-analyse avait pour but de synthétiser l'efficacité des traitements d'éradication et d'identifier les sources de variation de cette efficacité selon les études. Cette méta-analyse a été effectuée à partir de l'interrogation de Medline, des références publiées dans des articles précédents et des résumés des communications des sociétés américaines et européennes de gastroentérologie pédiatrique.

Cette méta-analyse a inclus 80 études avec 26 schémas d'éradication, 127 bras de traitement et 4436 enfants. 32 études n'ont pas été retenues en raison de défauts méthodologiques majeurs. Dans les publications retenues, 60% des bras de traitement avaient été publiés dans des revues à comité de lecture, 17% des bras de traitement venaient d'études contrôlées et randomisées tandis que 65% émanaient d'études ne comportant pas de bras « contrôle » ou comparatif.

Les études ont été effectuées dans 28 pays différents à travers l'Amérique du Nord, l'Amérique du Sud, l'Europe et l'Asie.

Les nombres moyens de sujets inclus dans les sept bithérapies, les huit trithérapies et les cinq quadrithérapies étaient respectivement de 28, 40 et 24.

- **Efficacité**

Placebo

Seules 4 études étaient contrôlées versus placebo ou traitement inactif contre *H.pylori*. Les taux d'éradication dans les bras placebo variaient entre 0 et 5%. On peut donc estimer que les taux d'éradication étant proches de zéro avec un placebo, les proportions d'éradication observées avec les différents traitements testés reflètent correctement l'efficacité de ces thérapeutiques.

Monothérapies

On dispose de 5 études avec 6 bras de traitement. Les monothérapies obtiennent de très faibles taux d'éradication allant de 0% pour l'oméprazole, le sucralfate, à 27% pour l'amoxicilline (50mg/kg/j pendant 4 semaines) en passant par 6 à 12% pour les probiotiques (*Lactobacillus* et *Saccharomyces boulardii*). Les monothérapies sont donc inefficaces chez l'enfant pour éradiquer *H.pylori*.

Bithérapies

Sept bithérapies ont été étudiées dont six contenant de l'amoxicilline associée à du bismuth ou à un nitroimidazolé ou à un IPP ou un macrolide ou un anti-H2 ou de la ranitidine et du bismuth subcitrate. Les taux d'éradication allaient de 11% à 100% dans les 28 bras de traitement. Le bismuth est disponible en France uniquement sous forme de préparation magistrale et ne peut faire l'objet d'une recommandation d'emploi en raison des risques connus d'encéphalopathie.

Le traitement associant amoxicilline à un IPP était 34% moins efficace en Espagne avec des taux d'éradication de 16 et 21% par rapport aux 3 autres pays ayant publié des essais (48% d'éradication au Mexique, 52% en Allemagne, 70% au Japon). La bithérapie IPP-amoxicilline a donc fait l'objet de peu d'essais et a montré des résultats hétérogènes. Cette bithérapie ne peut être recommandée.

Trithérapies

Huit schémas différents de trithérapies ont été évalués dans 83 bras de traitement (tableau 3 ci-dessous). Le nombre de sujets inclus dans les différents bras variait de 5 à 209 avec une moyenne de 40 enfants. Lorsque les schémas thérapeutiques faisaient l'objet d'au moins 4 études, il existait toujours des variations dans les proportions d'éradication.

Tableau 3 : Les traitements efficaces de l'éradication de *Helicobacter pylori* chez l'enfant par des trithérapies, adapté d'après Khurana [141]

Traitement	Durée du traitement (semaines)	Lieu de l'étude	Moyenne du taux d'éradication (%) (95% IC)	Nombre de groupes de traitement
IPP + amoxicilline	1-2	Europe, Israël et Chine	74.7 (72.8 – 76.7)	6
+ nitro- imidazolé	1-2	Europe	93.3 (87.3 – 99.4)	4
IPP + macrolide	1-2	US, Suède, Israël	87.4 (85.6 – 89.2)	3
+ nitro-imidazolé	2	Europe	64.3 (57.6 – 71.0)	6
		Canada	9.3	1
IPP + clarithromycine	1	Chine	90.4	1
+ amoxicilline	1-1.7	Mexique, Pologne	77.8 – 85.5	2
	2	Suède	75.0	1
	1-1.4	Brésil	64.0 (41.7 – 86.3)	2
	1-2	US, Japon	74.6 (61.7 – 87.5)	3
	1-2	Europe	80.2 (76.4 – 84.0)	18
	2	US	29.2 (20.3 – 38.6)	1
	1-2	Pays en voie de développement	65.0 (56.2 – 96.7)	7
	1-2	Japon, France	77.9 (70.0 – 87.0)	4
	2	Turquie	75.5	1
	1	France, Espagne	57.8 – 92.0	2
	1	Europe	61.4	1

IC : intervalle de confiance

IPP : inhibiteur de pompe à protons

UBT: test respiratoire à l'urée

- IPP-clarithromycine-amoxicilline

Le schéma le plus étudié a été l'association IPP-clarithromycine-amoxicilline. Ce schéma a été évalué dans 43 bras de traitement ayant inclus 1771 enfants (moyenne 33 enfants par bras). Les taux d'éradication ont varié de 29 à 100%.

L'association IPP-clarithromycine-amoxicilline était moins efficace dans les pays en voie de développement, lorsqu'un test respiratoire était utilisé pour juger de l'éradication et lorsqu'il existait des effets indésirables. En moyenne, ce schéma était efficace dans 80% des cas en Europe lorsque le contrôle était fait par test respiratoire et en l'absence d'effets indésirables. Par contre, il ne donnait que 65% d'éradication dans les pays en voie de développement avec les mêmes conditions. La durée de traitement (1 ou 2 semaines) n'influaient pas sur l'efficacité. La recherche des causes de variations a été faite par les auteurs dans 28 bras de traitement parus dans des revues à comité de lecture (N=1197 ; extrêmes 7-157). Dans ces essais, l'efficacité de la trithérapie augmentait lorsque le contrôle de l'éradication était fait par biopsies et diminuait dans les essais randomisés. Dans les essais ayant utilisé la biopsie, les taux d'éradication étaient de 76% dans les essais non randomisés et de 72% dans les essais randomisés.

- IPP-amoxicilline-nitro-imidazolé

Les résultats étaient hétérogènes. Le taux d'éradication variait de 74% à 100% dans les 10 bras de traitement (368 enfants traités ; moyenne 26,5 ; extrêmes 5-138). Ces études ont été faites essentiellement en Europe et en Israël. Dans les essais publiés dans des revues à comité de lecture, le taux d'éradication était de 75% alors qu'il était de 93% dans les publications sous forme de résumés.

- IPP-macrolide-nitro-imidazolé

Les macrolides utilisés ont été la clarithromycine et la spiramycine. Les taux d'éradication ont varié de 51% à 93% dans dix bras de traitement (230 enfants ; en moyenne 21 par bras de traitement). Dans les essais parus dans des revues à comité de lecture, l'analyse détaillée a permis de montrer que le taux d'éradication était de 54% pour les traitements de moins de 2 semaines avec contrôle par biopsies alors qu'il était de 89% pour les traitements de plus de 2 semaines avec utilisation de tests respiratoires.

Quadrithérapies

Quatre schémas thérapeutiques ont été utilisés comme seul bras thérapeutique en première ligne. Deux essais ont eu lieu en Europe utilisant l'association amoxicilline, oméprazole, clarithromycine et lactobacillus ou un traitement séquentiel avec amoxicilline, oméprazole, tinidazole et clarithromycine avec des taux de succès supérieurs à 90% chez respectivement 36 et 37 enfants.

- ***Effets indésirables et observance***

Pour les trithérapies, les taux d'événements indésirables varient de 0% à 80% des sujets. Dans aucune des séries publiées, il n'a été rapporté d'effet indésirable grave ou d'arrêt de traitement du à un effet indésirable. Très peu d'études se sont intéressées à l'observance. Lorsqu'elle est rapportée, celle-ci semble élevée (85 à 95%).

- ***Limites et conclusions***

Les auteurs de cette méta-analyse soulignent que les conclusions de cette méta-analyse sont limitées par la mauvaise qualité des essais disponibles dans la littérature pédiatrique, le faible nombre de sujets inclus et les données manquantes dans les résumés. Seulement 60% des études ont été publiées dans des revues à comité de lecture et seulement 17% des essais étaient contrôlés et randomisés. Cependant, les résultats obtenus par l'analyse séparée des essais parus sous forme intégrale étaient généralement en accord avec les résultats globaux de la méta-analyse.

Les facteurs principaux de variation d'efficacité étaient la localisation géographique des études, la durée des traitements et les médicaments utilisés.

Les schémas thérapeutiques les plus efficaces étaient les trithérapies, soit 1 à 2 semaines d'une association IPP-amoxicilline-clarithromycine, soit 2 semaines d'une association IPP-macrolide et nitro-imidazolé.

La posologie optimale des IPP n'est pas clairement définie. L'oméprazole a été employé à des doses variant de 0,45 à 1,3 mg/kg/j, la dose maximale étant de 40 mg/j chez les enfants de plus de 10 ans ou de plus de 30 kg.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 Lugo RA, Harrison AM, Cash J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ranitidine in critically ill children. *Crit Care med* 2001;29:759-64
- 2 Gibbons TE, Gold BD. The use of proton pump inhibitors in children : a comprehensive review. *Paediatr Drugs* 2003;5:25-40
- 3 Litalien C, Theoret Y, Faure C. Pharmacokinetics of proton pump inhibitors in children. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:441-66
- 4 Marier JF, Dubuc MC, Drouin E. Pharmacokinetics of omeprazole in healthy adults and in children with gastroesophageal reflux disease. *Ther Drug Monit* 2004;26:3-8
- 5 Andersson T, Hassall E, Lundborg P. Pharmacokinetics of orally administered omeprazole in children. *Am J Gastroenterology* 2000; 95:3101-3106
- 6 Faure C, Michaud L, Shaghghi EK. Intravenous oméprazole in children : pharmacokinetics and effect on 24-hour intragastric pH. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:144-8
- 7 Zhao J, Li J, Hamer-Maansson JE. Pharmacokinetic properties of esomeprazole in children aged 1 to 11 years with symptoms of gastroesophageal reflux disease : a randomized, open-label study. *Clin Ther* 2006;28:1868-76
- 8 Li J, Zhao J, Hamer Maansson JE. Pharmacokinetic properties of esomeprazole in adolescent patients aged 12 to 17 years with symptoms of gastroesophageal reflux disease : A randomized, open-label study. *Clin Ther* 2006;28:419-27
- 9 Omari T, Davidson G, Haslam RI. Effect of esomeprazole on gastroesophageal reflux measured by 24-H pH-impedance monitoring in preterm infants and neonates with pathological acid gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 2007;132(suppl.2):A-485
- 10 Faure C, Michaud L, Shaghghi EK. Lansoprazole in children : pharmacokinetics and efficacy in reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1397-402
- 11 Tolia V, Bishop PR, Tsou VM. Multicenter randomized double-blind study comparing 10, 20 and 40mg pantoprazole in children (5-11 years) with symptomatic gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:384-91
- 12 Canani RB, Cirillo P, Roggero P. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics* 2006;117:e817-20
- 13 Lambert R, Creutzfeldt W, Struber HG. Long term omeprazole therapy in peptic ulcer disease: gastrin, endocrine cell growth and gastritis. *Gastroenterology* 1993; 104:1356-70.
- 14 RBP : Les antisécrétoires gastriques chez l'adulte - 2007– www.afssaps.sante.fr
- 15 Cezard JP. Managing gastro-oesophageal reflux disease in children. *Digestion* 2004; 69 Suppl 1:3-8
- 16 Orenstein SR, Blumer JL, Faessel HM. Ranitidine, 75 mg, over-the-counter dose: Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects in children with symptoms of gastro- oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:899-907.
- 17 Orenstein SR, Shalaby TM, Devandry SN. Famotidine for infant gastro-oesophageal reflux: A multi-centre, randomized, placebo-controlled, withdrawal trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1097-1107.
- 18 Orenstein SR, Gremse DA, Pantaleon CD, Kling DF, Rotenberg KS. Nizatidine for the treatment of pediatric gastroesophageal reflux symptoms: an open-label, multiple-dose, randomized, multicenter clinical trial in 210 children. *Clin Ther* 2005; 27:472-83.
- 19 Moore D, John, Tao B, Siang, Kuo, Lines D, Robin, Hirte C, Hedde M, Lila, Davidson G, Paul. Double-blind placebo-controlled trial of omeprazole in irritable infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 2003; 143:219-23.
- 20 Croom KF, Scott LJ. Lansoprazole in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease in children and adolescents. *Drugs* 2005; 65:2129-35.
- 21 Dhillon AS, Ewer AK. Diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux in preterm infants in neonatal intensive care units. *Acta Pediatr* 2004;93:88-93.
- 22 Jadcherla SR. Gastroesophageal reflux in the neonate. *Rec Adv Neonat Gastroenterol.* 2002;29:135-58

-
- 23 Omari TL, Barnett CP, Benninga MA. Mechanisms of GER in preterm and term infants with reflux disease. *Gut* 2002;51:475-9.
- 24 Peter CS, Wieckers C, Bohnhorst B. Influence of nasogastric tubes on gastroesophageal reflux in preterm infants. *J Pediatr* 2002;141:277-9.
- 25 Peters CS, Sprodowski N, Bohnhorst B. GER and apnoea of prematurity: no temporal relationship. *Pediatrics* 2002;109:8-11.
- 26 Ewer AK. Can pH monitoring reliably detect GER in preterm infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal ed* 2001;85:F155-7
- 27 Snel A, Barnett CP, Cresp TL. Behavior and gastroesophageal reflux in the premature neonate. *JPGN* 2000;30:18-21.
- 28 Chin Yuen S, Seng-Hock Q. GER in preterm infants: norms for extended distal oesophageal ph monitoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:411-4.
- 29 Grant L, Cochran D. Can pH monitoring reliably detect GER in preterm infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal ed* 2001;85:F155-7.
- 30 Sondheimer J. Expanding the definition of GER. *JPGN* 2002;34:511-2.
- 31 Craig WR, Hanlon-Dearman A, Sinclair C, Taback S, Moffat M. Metoclopramide, thickened feedings and positioning for gastroesophageal reflux in children under two Years. *Cochrane database* 2004;3:CD003502
- 32 Ewer AK, James ME, Tobin JM. Prone and left lateral positioning reduce gastro-oesophageal reflux in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal ed* 1999;81:201-5.
- 33 Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics* 2002 Nov;110(5):972-84
- 34 Omari TI, Haslam RR, Lundborg P, Davidson GP. Effect of omeprazole on acid gastroesophageal reflux and gastric acidity in preterm infants with pathological acid reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:41-4.
- 35 Adachi N, Seyfried FJ, Arai T. Blockade of central histaminergic H2 receptors aggravates ischemic neuronal damage in gerbil hippocampus. *Crit Care Med* 2001;29:1189-94.
- 36 Guillet R., Stoll BJ, Cotten CM, Gantz M, McDonald S, Poole WK, Phelps DL. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Association of H2-Blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birthe weight infants. *Pediatrics*. 2006 Feb;117(2):e137-42.
- 37 Gimbel H. D. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in the mentally retarded: guidelines of a multidisciplinary consensus work group. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1161-5
- 38 Böhmer CJ, Klinkenberg-Knol EC, Niezen-de Boer MC, Meuwissen SG. Gastroesophageal reflux disease in the mentally retarded persons: prevalence, diagnosis and treatment. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1156-61
- 39 Wilkinson JD, Dudgeon DL, Sondheimer JM. A comparison of medical and surgical treatment of gastroesophageal reflux in severely retarded children. *J Pediatr* 1981;99:202-5
- 40 Podevin G, Capito C, Leclair MD, Heloury Y. Les problèmes digestifs et le polyhandicap chez l'enfant. *Arch Pediatr* 2006 ;13 :638-40
- 41 Martinez DA, Ginn-Pease ME, Caniano DA. Recognition of recurrent gastroesophageal reflux following antireflux surgery in the neurologically disabled child: high index of suspicion and definitive evaluation. *J Pediatr Surg* 1992;27:983-8.
- 42 Goessler A, Huber-Zeyringer A, Hoellwarth ME. Recurrent gastroesophageal reflux in neurologically impaired patients after fundoplication. *Acta Paediatr* 2007;96:87-93
- 43 Böhmer CJ, Niezen-de Boer MC, Klinkenberg-Knol EC, Tuynman HA, Voskuil JH, Devillé WL, Meuwissen SG. Gastroesophageal reflux disease in intellectually disabled individuals: leads for diagnosis and the effect of omeprazole therapy. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1475-9
- 44 Böhmer CJ, Niezen-de Boer MC, Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SG. Omeprazole: therapy of choice in intellectually disabled children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:1113-8

-
- 45 Orringer MB, Kirsh MM, Sloan H. Long-term esophageal function following repair of esophageal atresia. *Ann Surg* 1977;186:436-43.
- 46 Manning PB, Morgan RA, Coran AG, et al. Fifty years' experience with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. Beginning with Cameron Haight's first operation in 1935. *Ann Surg* 1986 ;204:446-53
- 47 Engum SA, Grosfeld JL, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR. Analysis of morbidity and mortality in 227 cases of esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula over two decades. *Arch Surg* 1995;130:502-8.
- 48 Morabito A, Plummer NT, Bianchi A. Clinically significant gastro-oesophageal reflux following oesophageal flap repair for oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Pediatr Surg Int* 2006;22:240-2
- 49 Wheatley MJ, Coran AG, Wesley JR. Efficacy of the Nissen fundoplication in the management of gastroesophageal reflux following esophageal atresia repair. *J Pediatr Surg* 1993;28:53-5.
- 50 Chetcuti P, Phelan PD. Respiratory morbidity after repair of oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Arch Dis Child* 1993;68:167-70
- 51 Jolley SG, Johnson DG, Roberts CC. Patterns of gastroesophageal reflux in children following repair of esophageal atresia and distal tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 1980;15:857-62
- 52 Bergmeijer JH, Tibboel D, Hazebroek FW. Nissen fundoplication in the management of gastroesophageal reflux occurring after repair of esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 2000;35:573-6
- 53 Tomaselli V, Volpi ML, Dell'Agnola CA, Bini M, Rossi A, Indriolo A. Long-term evaluation of esophageal function in patients treated at birth for esophageal atresia. *Pediatr Surg Int* 2003;19:40-3
- 54 Konkin DE, O'hali WA, Webber EM, Blair GK. Outcomes in esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 2003;38:1726-9.
- 55 Montedonico S, Diez-Pardo JA, Possogel AK, Tovar JA. Effects of esophageal shortening on the gastroesophageal barrier: an experimental study on the causes of reflux in esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 1999;34:300-3
- 56 Paull A, Trier JS, Dalton MD, Camp RC, Loeb P, Goyal RK. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1976;295:476-80
- 57 Lindahl H, Rintala R, Sariola H. Chronic esophagitis and gastric metaplasia are frequent late complications of esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 1993;28:1178-80
- 58 Somppi E, Tammela O, Ruuska T. Outcome of patients operated on for esophageal atresia: 30 years' experience. *J Pediatr Surg* 1998;33:1341-6.
- 59 Krug E, Bergmeijer JH, Dees J, de Krijger R, Mooi WJ, Hazebroek FW. Gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus in adults born with esophageal atresia. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2825-8
- 60 Deurloo JA, Ekkelkamp S, Taminiou JA. Esophagitis and Barrett esophagus after correction of esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 2005 ;40:1227-31.
- 61 Deurloo JA, Ekkelkamp S, Bartelsman JF. Gastroesophageal reflux: prevalence in adults older than 28 years after correction of esophageal atresia. *Ann Surg* 2003;238:686-9.
- 62 Pultrum BB, Bijleveld CM, de Langen ZJ, Plukker JT. Development of an adenocarcinoma of the esophagus 22 years after primary repair of a congenital atresia. *J Pediatr Surg* 2005;40:e1-4.
- 63 Adzick NS, Fisher JH, Winter HS, Sandler RH, Hendren WH. Esophageal adenocarcinoma 20 years after esophageal atresia repair. *J Pediatr Surg* 1989;24:741-4.
- 64 Kamiyama M, Kawahara H, Okuyama H,. Gastroesophageal reflux after repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2002;37:1681-4.
- 65 Fasching G, Huber A, Uray E, Sorantin E, Lindbichler F, Mayr J. Gastroesophageal reflux and diaphragmatic motility after repair of congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg* 2000;10:360-4
- 66 Dubois A, Storme L, Jaillard S. Les hernies congénitales des coupes diaphragmatiques. Etude rétrospective de 123 observations recueillies dans le service de médecine néonatale du CHRU de Lille entre 1985 et 1996. *Arch Pédiatr* 2000;7:132-42.

-
- 67 Kamata S, Usui N, Kamiyama M. Long-term follow-up of patients with high-risk congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 200;40:1833-8
- 68 Nobuhara KK, Lund DP, Mitchell J, Kharasch V, Wilson JM. Long-term outlook for survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Clin Perinatol* 1996 ;23:873-87
- 69 Nagaya M, Akatsuka H, Kato J. Gastroesophageal reflux occurring after repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1994;29:1447-51.
- 70 Sigalet DL, Nguyen LT, Adolph V, Laberge JM, Hong AR, Guttman FM. Gastroesophageal reflux associated with large diaphragmatic hernias. *J Pediatr Surg* 1994;29:1262-5.
- 71 Koot VC, Bergmeijer JH, Bos AP, Molenaar JC. Incidence and management of gastroesophageal reflux after repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1993;28:48-52
- 72 Stolar CJ, Levy JP, Dillon PW, Reyes C, Belamarich P, Berdon WE. Anatomic and functional abnormalities of the esophagus in infants surviving congenital diaphragmatic hernia. *Am J Surg* 1990;159:204-7.
- 73 Qi B, Soto C, Diez-Pardo JA, Tovar JA. An experimental study on the pathogenesis of gastroesophageal reflux after repair of diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1997;32:1310-3
- 74 Vanamo K, Rintala RJ, Lindahl H, Louhimo I. Long-term gastrointestinal morbidity in patients with congenital diaphragmatic defects. *J Pediatr Surg* 1996;31:551-4.
- 75 Zalesska-Krecicka M, Krecicki T, Iwanczak B, Blitek A, Horobiowska M. Laryngeal manifestations of gastroesophageal reflux in children. *Acta Otolaryngol.* 2002; 122: 306-10.
- 76 Contencin P, Gumpert L, Kalach N, Dogliotti MP, Dupont C. Gastroesophageal reflux and dysphonia in children. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 1997; 118: 253-7.
- 77 Juchet A, Brémont F, Dutau G, Olives JP. Toux chronique et reflux gastro-oesophagien chez l'enfant. *Arch Pediatr* 2001 ; 8 : 629s-34s
- 78 Rosbe KW, Kenna MA, Auerbach AD. Extraesophageal reflux in pediatric patients with upper respiratory symptoms. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 1213-20
- 79 Barrington KJ, Tan K. Apnoea at discharge and GER in the preterm infant. *J Perinatol* 2002;23:8-11
- 80 Khalaf MN, Porat R, Brodsky NL. Clinical correlations in infants in the NICU with varying severity of GER. *JPGN* 2001;32:45-9.
- 81 Poets CF. Gastroesophageal reflux: a critical review of its role in preterm infants. *Pediatrics* 2004;113:e128-32.
- 82 Vandenplas Y. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in infants and children. *Can J Gastroenterol.* 2000 Nov;14 Suppl D:26-34
- 83 Ewer AK. Can pH monitoring reliably detect GER in preterm infants? Commentary. *Arch Dis Child Fetal Neonatal ed* 2001;85:F157-8.
- 84 Vandenplas Y, Salvatore S, Devreker T, Hauser B. Gastro-oesophageal reflux disease: oesophageal impedance versus pH monitoring. *Acta Paediatr.* 2007 Jul;96(7):956-62.
- 85 Vandenplas Y, Salvatore S, Vieira MC, Hauser B. Will esophageal impedance replace pH monitoring? *Pediatrics.* 2007 Jan;119(1):118-22.
- 86 Mattioli G, Sacco O, Repetto P, Pini Prato A, Castagnetti M, Carlini C. Necessity for surgery in children with gastroesophageal reflux and supraesophageal symptoms. *Eur J Pediatr Surg* 2004; 14: 7-13
- 87 Faure CF, Hirsch A, Mougenot JF. Chronic hypertrophic gastropathy in a child resembling adult's menetrier's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996 ;23 :419-21.
- 88 Nayoral JL. Diagnosis and treatment of cytomegalovirus disease in transplant patients based on gastrointestinal tract manifestations. *Arch Surf* 1991 ; 126 :202-6.
- 89 Cadranel S, Bontems P, Cézard JP. Gastrite aiguë et chronique. In : Navarro J, Schmitz J. *Gastroentérologie Pédiatrique*. 2ème Edition, Médecines-Sciences, Flammarion, Paris, 2001: 187-99.

-
- 90 Lacroix J, Infante-Rivard C, Gauthier M. Upper gastrointestinal tract bleeding acquired in a pediatric intensive care unit: prophylaxis trial with cimétidine. *J Pediatr* 1986 ; 108 :1015-18.
- 91 Sherman P, Lichtman S. Small bowel bacterial overgrowth syndrome. *Sur Dig Dis* 1987; 5:157-71.
- 92 Goramally SM, Sherman P, Drumm B. Gastritis and peptic ulcer disease. In : Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker Samith JA, Watkins JB. *Pediatric gastrointestinal disease*, 2nd Edition St Louis, Mosby, 1996 : 506-27.
- 93 Cox KL, Isenberg JN, Ament ME. Gastric acid hypersecretion in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1982;1(4):559-65.
- 94 Cameron DJ, Pitcher-Wilmott R, Milla PJ, More J, Ghale GK, Matthew DJ. The effect of cimetidine on meal-stimulated gastric function and exogenous pancreatic enzymes in cystic fibrosis. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1982;36(6):475-81
- 95 Ellison LT, Ellison RG, Carter CH, Daniel LD, Jr., Moore VA, Jr. The Role of Hypercapnia and Hypoxia in the Etiology of Peptic Ulceration in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Emphysema. *Am Rev Respir Dis.* 1964;89:909-16.
- 96 Dutta SK, Hubbard VS, Appler M. Critical examination of therapeutic efficacy of a pH-sensitive enteric-coated pancreatic enzyme preparation in treatment of exocrine pancreatic insufficiency secondary to cystic fibrosis. *Dig Dis Sci.* 1988;33(10):1237-44.
- 97 Youngberg CA, Berardi RR, Howatt WF, Hyneck ML, Amidon GL, Meyer JH. Comparison of gastrointestinal pH in cystic fibrosis and healthy subjects. *Dig Dis Sci.* 1987;32(5):472-80.
- 98 Feigelson J, Sauvegrain J. [Letter: Gastro-esophageal reflux in mucoviscidosis]. *Nouv Presse Med.* 1975;4(38):2729-30.
- 99 Gustafsson PM, Fransson SG, Kjellman NI, Tibbling L. Gastro-oesophageal reflux and severity of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Scand J Gastroenterol.* 1991;26(5):449-56.
- 100 Vic P, Tassin E, Turck D, Gottrand F, Launay V, Farriaux JP. Frequency of gastroesophageal reflux in infants and in young children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr.* 1995;2(8):742-6.
- 101 Malfroot A, Dab I. New insights on gastro-oesophageal reflux in cystic fibrosis by longitudinal follow up Gastroesophageal reflux: a primary defect in cystic fibrosis? *Arch Dis Child.* 1991;66(11):1339-45
- 102 Heine RG, Button BM, Olinsky A, Phelan PD, Catto-Smith AG. Gastro-oesophageal reflux in infants under 6 months with cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1998;78(1):44-8.
- 103 Scott RB, O'Loughlin EV, Gall DG. Gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1985;106(2):223-7.
- 104 Vinocur CD, Marmon L, Schidlow DV, Weintraub WH. Gastroesophageal reflux in the infant with cystic fibrosis. *Am J Surg.* 1985;149(1):182-2.
- 105 Cucchiara S, Santamaria F, Andreotti MR, Minella R, Ercolini P, Oggero V. Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1991;66(5):617-22.
- 106 Gregory PC. Gastrointestinal pH, motility/transit and permeability in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996;23(5):513-23
- 107 Gaskin KJ, Durie PR, Corey M, Wei P, Forstner GG. Evidence for a primary defect of pancreatic HCO₃-secretion in cystic fibrosis. *Pediatr Res.* 1982;16(7):554-7
- 108 Robinson PJ, Smith AL, Sly PD. Duodenal pH in cystic fibrosis and its relationship to fat malabsorption. *Dig Dis Sci.* 1990;35(10):1299-304.
- 109 Barraclough M, Taylor CJ. Twenty-four hour ambulatory gastric and duodenal pH profiles in cystic fibrosis: effect of duodenal hyperacidity on pancreatic enzyme function and fat absorption. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996;23(1):45-50.
- 110 Carroccio A, Pardo F, Montalto G, Iapichino L, Soresi M, Aversa MR, et al. Use of famotidine in severe exocrine pancreatic insufficiency with persistent maldigestion on enzymatic replacement therapy. A long-term study in cystic fibrosis. *Dig Dis Sci.* 1992;37(9):1441-6
- 111 Chalmers DM, Brown RC, Miller MG, Clarke PC, Kelleher J, Littlewood JM, et al. The influence of long-term cimetidine as an adjuvant to pancreatic enzyme therapy in cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand.* 1985;74(1):114-7.

112 Robinson P, Sly PD. Placebo-controlled trial of misoprostol in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1990;11(1):37-40.

113 Boyle BJ, Long WB, Balistreri WF, Widzer SJ, Huang N. Effect of cimetidine and pancreatic enzymes on serum and fecal bile acids and fat absorption in cystic fibrosis. *Gastroenterology.* 1980;78(5 Pt 1):950-3

114 Kalnins D, Ellis L, Corey M, Pencharz PB, Stewart C, Tullis E. Enteric-coated pancreatic enzyme with bicarbonate is equal to standard enteric-coated enzyme in treating malabsorption in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42(3):256-61

115 Francisco MP, Wagner MH, Sherman JM, Theriaque D, Bowser E, Novak DA. Ranitidine and oméprazole as adjuvant therapy to pancrelipase to improve fat absorption in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35(1):79-83.

116 Durie PR, Bell L, Linton W, Corey ML, Forstner GG. Effect of cimetidine and sodium bicarbonate on pancreatic replacement therapy in cystic fibrosis. *Gut.* 1980;21(9):778-86.

117 Heijerman HG, Lamers CB, Dijkman JH, Bakker W. Ranitidine compared with the dimethylprostaglandin E2 analogue enprostil as adjunct to pancreatic enzyme replacement in adult cystic fibrosis. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1990;178:26-31

118 Tran TM, Van den Neucker A, Hendriks JJ, Forget P, Forget PP. Effects of a proton-pump inhibitor in cystic fibrosis. *Acta Paediatr.* 1998;87(5):553-8.

119 Heijerman HG, Lamers CB, Bakker W. Oméprazole enhances the efficacy of pancreatin (pancrease) in cystic fibrosis. *Ann Intern Med.* 1991;114(3):200-1.

120 Heijerman HG, Lamers CB, Bakker W, Dijkman JH. Improvement of fecal fat excretion after addition of oméprazole to pancrease in cystic fibrosis is related to residual exocrine function of the pancreas. *Dig Dis Sci.* 1993;38(1):1-6.

121 Bruno MJ, Rauws EA, Hoek FJ, Tytgat GN. Comparative effects of adjuvant cimetidine and oméprazole during pancreatic enzyme replacement therapy. *Dig Dis Sci.* 1994;39(5):988-92

122 Chung Y, Gunasekaran TS, Angst DB, Blue B, VanderBranden S. The impact of omeoprazole on children with cystic fibrosis (CF) who require high dose pancreatic enzymes: a pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31(Suppl 2):S73

123 Proesmans M, De Boeck K. Oméprazole, a proton pump inhibitor, improves residual steatorrhoea in cystic fibrosis patients treated with high dose pancreatic enzymes. *Eur J Pediatr.* 2003;162(11):760-3.

124 Ng SM, Jones AP. Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(2):CD003424

125 Moore DJ, Tao BS, Lines DR, Hirte C, Heddle ML, Davidson GP. Double-blind placebo-controlled trial of oméprazole in irritable infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 2003; 143: 219-23.

126 Di Lorenzo C, Colletti RB, Lehmann HP, Boyle JT, Gerson WT, Hyams JS, Squires RH Jr, Walker LS, Kanda PT; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Chronic Abdominal Pain; NASPGHAN Committee on Abdominal Pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Mar;40(3):245-8.

127 Di Lorenzo C, Colletti RB, Lehmann HP, Boyle JT, Gerson WT, Hyams JS, Squires RH Jr, Walker LS, Kanda PT; AAP Subcommittee; NASPGHAN Committee on Chronic Abdominal Pain. Chronic Abdominal Pain In Children: a Technical Report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Mar;40(3):249-61

128 Plunkett A, Beattie RM. Recurrent abdominal pain in childhood. *J R Soc Med.* 2005 Mar;98(3):101-6.

129 Molleston JP. Variceal bleeding in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37(5):538-45

130 Zhou Y, Qiao L, Wu J, Hu H, Xu C, Zhang HB. Comparison of the efficacy of octreotide, vasopressin, and oméprazole in the control of acute bleeding in patients with portal hypertensive gastropathy: a controlled study Effects of somatostatin, octreotide and pitressin plus nitroglycerine on systemic and portal haemodynamics in the control of acute variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17(9):973-9

131 Johlin FC, Labrecque DR, Neil GA. Omeprazole heals mucosal ulcers associated with endoscopic injection sclerotherapy. *Dig Dis Sci.* 1992;37(9):1373-6.

-
- 132 Garg PK, Sidhu SS, Bhargava DK. Role of omeprazole in prevention and treatment of postendoscopic variceal sclerotherapy esophageal complications. Double-blind randomized study. *Dig Dis Sci.*1995;40(7):1569-74
- 133 Shaheen NJ, Stuart E, Schmitz SM, Mitchell KL, Fried MW, Zacks S. Pantoprazole reduces the size of postbanding ulcers after variceal band ligation: a randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2005;41(3):588-94
- 134 Mac Inyre J, Hull D. Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Arch Dis Child* 1996 ;75 :164-7.
- 135 Autret-Lecat E, Bensouda-Grimaldi L, Maurage C, Jonville-Bera AP. Upper gastrointestinal complications associated with NSAIDs in children. *Thérapie* 2007 ;62 :173-6.
- 136 Mouterde O, Erreimi N, Maherzi A, Chaabouni M, Sarles J, Autret-Leca E. Hémorragies digestives hautes et anti-inflammatoires non stéroïdiens. Etude prospective sur 222 cas. *Arch Pediatr* 2004 ;11 :733.
- 137 Bensouda L, Michaud L, Jonville-Bera AP, Giraudeau B, Mouterde O, Autret-Leca E. Is the risk of upper gastrointestinal bleeding increased with NSAID used as analgesic in children : a case crossover study. *Drug Safety* 2004;27 :919-20.
- 138 Mise au point sur la prise en charge de la fièvre chez l'enfant – Rubrique Sécurité sanitaire et vigilances. Afssaps <http://afssaps.sante.fr>
- 139 Société Française de Pédiatrie : Fièvre du jeune enfant - 29.10.04 - Prise en charge symptomatique <http://www.sfpediatrie.com>
- 140 Leroy S, Mosca A, Landre-peigne C, Cosson MA, Pons G. Quel niveau de preuve de l'efficacité et de la sécurité de l'ibuprofène dans ses indications pédiatriques ? *Arch Pediatr* 2007 ;14 :477-84.
- 141 Khurana R. Meta-analysis : Helicobacter pylori eradication treatment efficacy in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 ; 25:523-536