

Diagnostic et traitement du reflux gastro-œsophagien en 2004

Table ronde organisée dans le cadre du Congrès national de la Société française de pédiatrie, Lille, juin 2004
Compte rendu : C. Faber

Lors de cette table ronde sur le reflux gastro-œsophagien (RGO), les orateurs ont rappelé la fréquence et la banalité des symptômes du RGO et fait le point sur les indications diagnostiques de l'endoscopie digestive et des explorations non endoscopiques. Cette réunion a également été l'occasion de discuter de la place actuelle des prokinétiques, des inhibiteurs de la pompe à protons et de la chirurgie dans le traitement de cette pathologie.

L'ENDOSCOPIE DIGESTIVE

D'après la communication de J.P. Olives, service de gastroentérologie, hépatologie et nutrition diabétologie, département de pédiatrie médicochirurgical, CHU de Toulouse

Les années 80 et 90 ont été marquées par une inflation très importante des examens complémentaires dans le RGO, en particulier de l'endoscopie digestive. Une surenchère bien illustrée par des données personnelles de 1981 : plus de 50 % des 561 enfants explorés pour RGO ont eu une endoscopie. Ce phénomène commence toutefois à marquer le pas. Ainsi, sur environ 300 endoscopies digestives hautes réalisées dans le service en 2003, moins de 10 étaient motivées par une suspicion de RGO chez les enfants âgés de un an ou moins.

Comme l'a souligné récemment l'ANAES [1], l'endoscopie digestive haute n'est pas la méthode diagnostique de référence du RGO : elle ne permet pas de visualiser le reflux dans l'œsophage ni de mesurer les épisodes de reflux. En revanche, c'est la meilleure technique pour la recherche et le suivi des complications peptiques. Elle permet de poser le diagnostic d'œsophagite et d'en évaluer la gravité [2]. Chez le nourrisson, il faut savoir que seules les œsophagites

de grades 2 et 3 sont considérées comme pathologiques. L'endoscopie visualise également les anomalies anatomiques (incontinences cardiales, malpositions cardiostomiales, hernies hiatales) et permet de réaliser des biopsies œsophagiennes. Ces dernières doivent être discutées pour le pronostic du RGO, car elles prolongent la durée de l'examen et s'accompagnent d'un risque de perforation ; en outre, il n'existe pas toujours de corrélation entre les lésions inflammatoires microscopiques et l'aspect macroscopique vu à l'endoscopie. Les biopsies n'ont donc pas systématiquement d'incidence thérapeutique. Le RGO doit être différencié des régurgitations simples. Dans ses formes non compliquées, il se manifeste par des régurgitations postprandiales, parfois jusqu'à vingt à trente par jour, avec ou sans vomissements. Son évolution peut être grevée de complications sévères, digestives (œsophagite) ou extra-digestives (retard staturopondéral, complications ORL, BPCO, asthme, malaise...).

UNE SEULE INDICATION

Dans des recommandations émises il y a neuf ans et encore d'actualité, l'ANAES indiquait que la suspicion d'œsophagite représente l'unique indication de la fi-

broscopie digestive haute dans le cadre du RGO du nourrisson et de l'enfant [3]. En présence d'une symptomatologie évocatrice d'œsophagite, cet examen doit être réalisé afin de confirmer ou d'infirmer le diagnostic.

Ces dernières années, la réalisation et la standardisation des endoscopies digestives ont permis de cerner les signes de l'œsophagite peptique. Chez le nouveau-né et le nourrisson, elle se manifeste le plus souvent par des cris stridents et des pleurs qui gênent la prise alimentaire (avec des conséquences potentielles sur la prise de poids) et surviennent fréquemment la nuit ou en décubitus. Si la présence des régurgitations et des vomissements n'est pas toujours retrouvée, une hématurie, des vomissements striés de sang ou des taches rosées sur l'oreiller sont des signes très évocateurs chez les nouveau-nés et les prématurés. Chez les jeunes enfants, on observe parfois des signes moins spécifiques, de type apnées, épisodes de cyanose, bradycardie ou malaises plus ou moins sévères. Enfin, chez les plus grands, les symptômes les plus évocateurs sont le pyrosis et les épisodes dysphagiques. D'après une étude réalisée sur 560 nourrissons âgés de un à douze mois ayant bénéficié d'une

pHmétrie, l'acidité des épisodes de reflux (aire sous la courbe pH 4) est un facteur déterminant d'œsophagite [4]. Mais cette donnée n'est pas retrouvée dans toutes les études.

L'endoscopie digestive haute nécessite un environnement pédiatrique. Même si l'examen est rapide (une trentaine de secondes si l'endoscopie est limitée à l'œsophage), une sédation par analgésie, voire une anesthésie générale sont de plus en plus recommandées pour réduire le caractère pénible et douloureux du geste et améliorer l'acceptation de l'examen par les enfants et leurs parents [5]. Il faut toutefois se rappeler que l'anesthésie générale alourdit l'acte, prolonge la durée d'hospitalisation et que l'endoscopie comporte un risque de bactériémie, de transmission d'agents infectieux et, chez les sujets à risque hémorragique, d'hémorragie et d'hématome en cas de biopsie.

Enfin, le traitement d'épreuve par un antisécrétoire, en particulier par un inhibiteur de la pompe à protons, afin d'éviter l'endoscopie ou pour pallier un délai d'attente parfois jugé trop long est très discutable. Des auteurs néerlandais ont montré (chez l'adulte) que la prise d'oméprazole est corrélée à la disparition des symptômes du reflux, mais pas de l'œsophagite [6]. De plus, ce traitement pourrait masquer des pathologies comportant une inflammation œsophagienne accessibles à un traitement spécifique, comme les allergies. Sans oublier l'augmentation des effets indésirables qu'entraînerait une utilisation non contrôlée de ces médicaments.

LES AUTRES SITUATIONS CLINIQUES

Les autres situations cliniques auxquelles sont confrontés les pédiatres dans leur pratique ne justifient pas la réalisation d'une endoscopie digestive :

- la présence de manifestations suggérant une pathologie de RGO chez un nourrisson avec des vomissements ou des régurgitations occasionnels ou absents ;
- la présence de régurgitations, voire de vomissements, sans autre signe d'ap-

pel chez un nourrisson dont la croissance staturopondérale est satisfaisante ;

- les pleurs « inconsolables » isolés [7].

LES EXPLORATIONS NON ENDOSCOPIQUES

D'après la communication de S. Viola, service de gastroentérologie et nutrition pédiatriques, hôpital Armand-Trousseau, Paris

Les RGO cliniquement non évidents ou compliqués justifient la pratique d'un bilan paraclinique. Hormis la pHmétrie, les examens non endoscopiques disponibles ne s'adressent qu'aux RGO compliqués.

LA PHMÉTRIE ŒSOPHAGIENNE

La pHmétrie permet de confirmer le diagnostic de RGO par le calcul de l'index de reflux, qui correspond au pourcentage de temps passé à un pH inférieur à 4. Un index supérieur à 5 % traduit l'existence d'un RGO. Cet examen permet aussi de connaître les caractéristiques du reflux (nombre total d'épisodes et d'épisodes de longue durée, répartition sur le nyctémère, mesure de la clairance œsophagienne) et d'apprécier sa gravité [8].

La pHmétrie est un examen de référence pour le diagnostic de RGO, à condition que la durée d'enregistrement soit supérieure à dix-huit heures [9]. Dans ces circonstances, sa sensibilité et sa spécificité dépassent 95 %. En revanche, elle n'a pas de valeur pronostique, car il n'existe aucune concordance entre la survenue du reflux et des complications.

Lorsque le diagnostic de RGO est cliniquement évident, la pHmétrie n'est pas nécessaire. C'est le cas chez l'enfant qui a des régurgitations postprandiales fréquentes, survenant préférentiellement en position allongée ou lors des changements de position. De même, cet examen est inutile dans les œsophagites ulcérées mises en évidence par l'endoscopie digestive.

En revanche, la pHmétrie est recommandée en cas de suspicion d'un RGO chez un enfant sans régurgitations cli-

niques, par exemple chez un enfant présentant des symptômes ORL ou respiratoires, des malaises ou des pleurs isolés, ces derniers pouvant être l'expression d'un RGO [10]. A noter qu'elle est sans intérêt pour le contrôle des RGO qui répondent au traitement médical ou qui guérissent spontanément.

En théorie, la pHmétrie est suffisante pour poser le diagnostic de RGO. Elle peut cependant être prise en défaut, et ce pour deux raisons : elle ne capte pas les reflux alcalins ou neutres et il existe un chevauchement entre les valeurs physiologiques et pathologiques.

LE TRANSIT ŒSOGASTRODUODÉNAL

Une étude sur 169 enfants (dont 30 % de moins de un an) a montré que le TOGD a une sensibilité et une spécificité médiocres dans le diagnostic de RGO, avec un taux de détection du RGO de 43 % et une incidence des faux négatifs de 48 %, versus 83 % et 7 % pour la pHmétrie [11]. Le TOGD n'a donc pas de place dans le diagnostic de cette pathologie. La mise en évidence d'une éventuelle anomalie anatomique, qui pourrait être traitée chirurgicalement, constitue son seul intérêt. Il est indispensable avant toute cure chirurgicale d'un RGO.

LA MANOMÉTRIE ŒSOPHAGIENNE

La manométrie œsophagienne mesure les pressions au niveau du sphincter supérieur et inférieur de l'œsophage (SSO et SIO). Une hypotonie du sphincter supérieur de l'œsophage peut favoriser les reflux œsophago-pharyngés, donc les complications respiratoires et ORL [12]. Dans certains cas, le tonus du SIO est élevé ou normal. En cas d'hypotonie du SIO, le béthanéchol peut être utile.

Cet examen n'a aucun intérêt pour le diagnostic du RGO et son suivi évolutif. En revanche, il doit être demandé systématiquement en cas de doute diagnostique avec un méga-œsophage idiopathique, en particulier si on envisage un traitement chirurgical. Son utilité dans la prescription de béthanéchol dans certaines formes rebelles au traitement est

évoquée, mais elle n'est pas retrouvée par tous. Quoi qu'il en soit, la manométrie œsophagienne n'est pas un examen de première intention dans le RGO.

L'ÉCHOGRAPHIE ŒSOPHAGIENNE

L'échographie œsophagienne est un très mauvais examen pour le diagnostic du RGO et ne doit donc pas être prescrite dans cette indication. Elle permet de visualiser certaines anomalies anatomiques, mais avec une sensibilité nettement inférieure à celle du TOGD.

LA SCINTIGRAPHIE ŒSOPHAGIENNE

La scintigraphie œsophagienne au technétium a une sensibilité et une spécificité insuffisantes pour être utilisée pour le diagnostic du RGO. De plus, c'est un examen onéreux et difficilement accessible. Elle serait utile dans l'étude de la vidange gastrique et la recherche d'une inhalation pulmonaire secondaire [13], mais cet intérêt potentiel reste à confirmer.

LES PROKINÉTIQUES

D'après la communication de C. Dupont, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Paris

Les prokinétiques disponibles sont le cisapride (Prépulsid®), le dompéridone (Motilium®), le métoclopramide (Priméran®), la métopimazine (Vogalène®) et le béthanéchol (Urécholine®). Dès sa mise sur le marché en 1988, le cisapride est apparu comme un traitement de choix du RGO de l'enfant. Considéré comme le plus efficace de tous les prokinétiques, au moins sur des critères pH-métriques [14], il n'avait pas d'effets secondaires connus en dehors d'une accélération transitoire du transit intestinal. Il était donc recommandé comme un traitement de première intention du RGO de l'enfant [15]. La description de cas d'allongement de l'espace QT chez des patients traités par cisapride a changé la donne. Cet effet indésirable jusque-là méconnu a été observé chez des adultes polymédicamentés (les seuls chez lesquels des décès imputables au produit sont survenus) et chez des prématurés traités par des doses

LES RECOMMANDATIONS DU GROUPE FRANCOPHONE D'HÉPATOLOGIE GASTROENTÉROLOGIE ET NUTRITION PÉDIATRIQUES

Le GFHGNP recommande une gradation du traitement comportant :

- tout d'abord, des explications et une réassurance des parents, ainsi que la prescription de mesures diététiques visant à corriger les erreurs de reconstitution et ou de fractionnement des repas et à épaissir l'alimentation ;
- en cas d'échec, la prescription de cisapride, éventuellement associé dans un deuxième temps à la position antireflux ;
- en cas d'œsophagite ulcérée, la prescription d'un traitement antisécrétoire, en particulier par inhibiteur de la pompe à protons ;
- en cas de reflux compliqué rebelle à toutes ces mesures, la proposition d'un traitement chirurgical.

élevées, dépassant habituellement 0,8 mg/kg. Cette cardiotoxicité a conduit l'AFSSAPS à modifier les conditions de prescription et de surveillance, ainsi que le RCP (résumé caractéristique du produit) du médicament. Depuis le 16 septembre 2002, le cisapride est indiqué, en pédiatrie, dans « le traitement du RGO pathologique prouvé, après échec des autres traitements, chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant de moins de trente-six mois », à raison de 0,2 mg/kg en trois à quatre prises, sans dépasser 0,8 mg/kg/j. Il garde les mêmes contre-indications, parmi lesquelles, notamment, l'administration avec du jus de pamplemousse, qui augmente la biodisponibilité de certains médicaments métabolisés par le cytochrome P450 3A4 (dont le cisapride) et l'association à des médicaments ayant cette propriété (macrolides, antifongiques azotés, antiprotéases, néfazodone). Sa prescription initiale doit être réalisée en milieu hospitalier, par des spécialistes en gastroentérologie, pédiatrie, endocrinologie ou médecine interne. Son renouvellement est possible en ville ou à l'hôpital, mais uniquement par ces mêmes spécialistes. Par ailleurs, le cisapride ne peut être prescrit que dans le cadre d'un essai clinique, visant à réévaluer son efficacité et sa tolérance dans les indications retenues, ou du Programme de suivi de la sécurité d'emploi en pratique médicale courante (PASSREG). Enfin, l'AFSSAPS recommande la pratique systématique d'un

EEG et d'un bilan électrolytique avant traitement et quarante-huit heures après sa mise en route. L'Agence européenne du médicament (EMEA) avait également conditionné le maintien de son AMM à la réalisation, par la firme, de deux études cliniques. L'une, chez le prématuré, a eu lieu. En revanche, le second essai a été interrompu, et la firme a décidé d'arrêter la commercialisation du cisapride à la fin de l'année dernière. Si l'AMM pédiatrique existe toujours, ce médicament n'est plus prescrit dans le cadre du PASSREG. Ces nouvelles conditions d'utilisation fastidieuses ont en effet pratiquement « tué » la prescription du cisapride. Un changement d'attitude a donc été observé dans le traitement médicamenteux du RGO, au profit surtout du dompéridone, le seul autre prokinétique à avoir une indication RGO. Une évolution qui ne s'appuie pas sur des données scientifiques solides, ni sur une expérience clinique satisfaisante. En ce qui concerne les autres produits, le métoclopramide est probablement efficace, mais son utilisation a entraîné la réapparition d'un effet secondaire connu (syndrome extrapyramidal), qui, heureusement, disparaît après l'arrêt du traitement. Le béthanéchol, distribué par la pharmacie centrale des hôpitaux, semble la plus efficace des molécules prokinétiques dans le RGO sévère. Cependant, les résultats de la dernière étude pédiatrique sont décevants et montrent même qu'il peut aggraver certains paramètres du reflux

[16]. Enfin, il n'existe pas d'études pédiatriques convaincantes pour l'érythromycine, dont l'activité motrice digestive a été découverte il y a une quinzaine d'années.

A l'heure actuelle, les pédiatres se trouvent confrontés à une absence d'alternative thérapeutique satisfaisante, et, de ce fait, ont de plus en plus recours aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). A terme, les IPP vont vraisemblablement remplacer les prokinétiques.

LES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS

D'après la communication de C. Faure, division de gastro-entérologie, département de pédiatrie, hôpital Sainte-Justine, Montréal

Le RGO a été incriminé dans la survenue de manifestations extradigestives variées, qui posent un vrai problème de pratique quotidienne, comme l'asthme, des pathologies ORL de type laryngite, pharyngite et sinusite, ou encore les pleurs excessifs du nourrisson. On sait que le reflux peut induire des complications respiratoires et ORL par deux mécanismes, soit directement par inhalation et microaspiration dans les poumons, soit par le biais du réflexe vagal ; avec pour conséquence une inflammation des muqueuses respiratoires et le développement d'une hyperréactivité bronchique. Ainsi, en théorie, la suppression de la sécrétion acide gastrique par les IPP peut avoir des effets bénéfiques. En pédiatrie, on dispose essentiellement du lansoprazole et de l'oméprazole. En France, ce dernier (Mopral®) est l'unique IPP autorisé chez l'enfant, à l'inverse des Etats-Unis où seul le lansoprazole est approuvé par la FDA en pédiatrie.

L'oméprazole se présente sous la forme de gélules contenant des microgranules gastrorésistants. Pour en faciliter l'administration chez le nourrisson, on peut ouvrir les gélules et donner les granules avec du yaourt, du jus d'orange ou de la compote. La prise se fait au début du repas et la posologie recommandée est de 1 à 2 mg/kg/j, sans dépasser 40 mg

deux fois par jour. La tolérance des deux IPP est excellente [17].

Une étude chez l'adulte a montré qu'ils peuvent être utilisés sous une forme de suspension simplifiée, dissous dans du bicarbonate de sodium [18]. La biodisponibilité (étudiée chez l'adulte) de ces préparations « artisanales » est inférieure, notamment pour l'oméprazole, aux formes « gélules », et l'efficacité n'a pas été vérifiée chez l'enfant. Il n'est donc pas conseillé d'utiliser ce type de préparation extemporanée. De même, la forme IV de l'oméprazole ne doit pas être administrée par voie orale.

DANS L'ŒSOPHAGITE PEPTIQUE

En ce qui concerne l'efficacité des IPP dans l'œsophagite peptique, la revue de la littérature depuis 1993 ne trouve aucune donnée chez l'enfant de moins de un an. Au-delà de cet âge, il existe un certain nombre d'études intéressantes qui documentent la pharmacocinétique et le comportement pharmacodynamique de l'oméprazole et du lansoprazole [17], et confirment chez l'enfant les excellents résultats notés chez les adultes [19]. Mais il s'agit uniquement d'études ouvertes.

DANS L'ASTHME

On ne dispose pas d'études méthodologiquement solides sur les effets des IPP chez les enfants avec RGO et asthme. D'après une méta-analyse de douze études randomisées contrôlées, dont une seule a inclus des enfants (patients de dix à vingt ans), ils n'ont pas de bénéfice dans cette indication [20]. Une étude récente, prospective mais non randomisée, menée sur 46 patients âgés en moyenne de huit ans a néanmoins montré, pour la première fois, qu'un traitement par lansoprazole et métoclopramide pendant plus de six mois permettait de réduire significativement le recours aux corticoïdes inhalés et aux bronchodilatateurs chez les enfants asthmatiques avec RGO [21]. Cette étude convaincante, unique en son genre, n'est pas dénuée de défauts, mais a le mérite d'exister. Elle indique qu'il est nécessaire de traiter longtemps et de fa-

çon agressive avant d'obtenir des résultats.

DANS LES MANIFESTATIONS ORL

Comme dans les autres manifestations extra-digestives, les effets des traitements antisécrétoires et antireflux sur les complications ORL du RGO n'ont pas fait l'objet d'études prospectives randomisées. Dans une étude rétrospective non contrôlée, non randomisée, une amélioration des manifestations ORL a été constatée après traitement médical (IPP, prokinétiques, ranitidine) ou chirurgical du reflux dans 80 % des cas [22].

DANS LES PLEURS ET L'IRRITABILITÉ DU NOURRISSON

Une étude récente contrôlée en double aveugle contre placebo, menée chez 30 patients âgés en moyenne de 4,8 mois présentant des pleurs et une irritabilité et ayant un RGO prouvé par pH-métrie et/ou une œsophagite, a montré que l'oméprazole diminuait de façon très significative l'index de reflux [23], mais ne faisait pas mieux que le placebo sur les pleurs et l'irritabilité.

CONCLUSION

L'inefficacité des IPP dans certains cas de manifestations extra-digestives pourrait s'expliquer par l'existence de reflux non acides, que ne détecte pas la pH-métrie conventionnelle [24] et sur lesquels ils n'ont aucune action [25]. Les IPP sont efficaces et indiqués dans l'œsophagite peptique de l'enfant. Ils pourraient également être utiles dans les laryngites et sinusites récurrentes associées à un RGO. En revanche, dans les autres situations, en particulier les pleurs excessifs et l'irritabilité du nourrisson, ils ne sont pas indiqués en première intention.

LA CHIRURGIE

D'après la communication de P. Hélardot, urgences chirurgicales infantiles, hôpital Armand-Trousseau, Paris

Le traitement chirurgical du RGO concerne les reflux alcalins, les cas ré-

fractaires au traitement médical, l'absence de compliance au traitement (rare en France) et des conditions anatomiques particulières. Ces dernières, qui représentent 90 % des indications opératoires, peuvent être classées en deux catégories :

□ les raccourcissements de l'œsophage congénitaux (atrésie œsophagienne) ou consécutifs à une résection-anastomose de l'œsophage ;

□ les ouvertures du hiatus observées, d'une part, dans les hernies congénitales de la coupole, les omphalocèles et

les laparoschisis et, d'autre part, dans les très grandes hernies hiatales.

Les malaises graves associés à d'autres malformations comme les diastèmes doivent être opérés. En effet, si pris isolément ces malaises et ces malformations n'ont pas d'indication chirurgicale, leur association est toxique, car elle peut entraîner de véritables inondations bronchiques.

Chez les polyhandicapés, différents facteurs concourent à l'importance du RGO : l'hypertonie musculaire, les déformations, les complications du décu-

bitus et les conséquences du traitement (corset, kinésithérapie, chirurgie du rachis). Une question reste posée, celle du moment de l'intervention, au début de la rétraction ou en même temps que l'arthrodèse qui procure un abord plus facile sur le hiatus.

Par ailleurs, le reflux peut être aggravé par une gastrostomie. Cette possibilité doit être prise en compte dans le choix de la technique utilisée. Enfin, l'intervention pour RGO peut être effectuée sous coelioscopie, mais celle-ci ne change pas le cours de la chirurgie. □

Références

[1] Indications à visée diagnostique de l'endoscopie digestive haute en pathologie œso-gastro-duodénale de l'adulte à l'exclusion de l'échoendoscopie et de l'entérocopie, ANAES, mars 2001.

[2] MOUGENOT J.F., FAURE C., OLIVES J.P., CHOURAQUI J.P., CODONER P., GOTTRAND F., JACQUEMIN E., LENAERTS C., MAHERZI A., MORALI A., MOUTERDE O., ROY P., SARLES J., SCAILLON M., TOUNIAN P., Groupe de lecture du Groupe francophone d'hépatologie, gastroentérologie et nutrition pédiatrique : « Indications actuelles de l'endoscopie digestive pédiatrique », *Arch. Pédiatr.*, 2002 ; 9 : 942-4.

[3] Indications des explorations dans le diagnostic et le suivi du reflux gastro-œsophagien du nourrisson et de l'enfant, ANDEM, Recommandations et références médicales, 1995.

[4] VANDENPLAS Y., FRANCKX-GOOSSENS A., PIPELEERS-MARICHAL M., DERDE M.P., SACRE-SMITS L. : « Area under pH 4 : advantages of a new parameter in the interpretation of esophageal pH monitoring data in infants », *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1989 ; 9 : 34-9.

[5] MOUGENOT J.F., CEZARD J.P., FAURE C., GOULET O., OLIVES J.P. : « Endoscopie digestive pédiatrique : quelle sédation ? », *Arch. Pédiatr.*, 2001 ; 8 : 1302-4.

[6] SCHENK B.E., KUIPERS E.J., KLINKENBERG-KNOL E.C., FES- TEN H.P., JANSEN E.H., TUYNMAN H.A., SCHRIJVER M., DIE- LEMAN L.A., MEUWISSEN S.G. : « Omeprazole as a diagnostic tool in gastroesophageal reflux disease », *Am. J. Gastroenterol.*, 1997 ; 92 : 1997-2000.

[7] OLIVES J.P. : « Apport de l'endoscopie chez le nourrisson qui pleure », *Acta Endoscopica*, 1994 ; 24 : 137-42.

[8] BAGUCKA B., BADRIUL H., VANDEMAELE K., TROCH E., VANDENPLAS Y. : « Normal ranges of continuous pH monitoring in the proximal esophagus », *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*,

2000 ; 31 : 244-7.

[9] COLETTI R.B., CHRISTIE D.L., ORENSTEIN S.R. : « Statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Indications for pediatric esophageal pH monitoring », *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1995 ; 21 : 253-62.

[10] MOORE D.J., TAO B.S., LINES D.R., HIRTE C., HEDDLE M.L., DAVIDSON G.P. : « Double-blind placebo-controlled trial of omeprazole in irritable infants with gastroesophageal reflux », *J. Pediatr.*, 2003 ; 143 : 219-23.

[11] AL-KHAWARI H.A., SINAN T.S., SEYMOUR H. : « Diagnosis of gastro-oesophageal reflux in children. Comparison between oesophageal pH and barium examinations », *Pediatr. Radiol.*, 2002 ; 32 : 765-70.

[12] TOUNIAN P., GIRARDET J.P. : « Reflux gastro-œsophagien », in *ORL de l'enfant*, Flammarion, Médecine-Sciences, Paris, 1996 ; p. 243-52.

[13] OZCAN Z., OZCAN C., ERINC R., DIRLIK A., MUTAF O. : « Scintigraphy in the detection of gastro-oesophageal reflux in children with caustic oesophageal burns : a comparative study with radiography and 24-h pH monitoring », *Pediatr. Radiol.*, 2001 ; 31 : 737-41.

[14] CUCCHIARA S. : « Cisapride therapy for gastrointestinal disease », *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1996 ; 22 : 259-69.

[15] VANDENPLAS Y., ASHKENAZI A., BELLI D., BOIGE N., BOUQUET J., CADRANEL S., CEZARD J.P., CUCCHIARA S., DUPONT C., GEBOES K. et al. : « A proposition for the diagnosis and treatment of gastro-oesophageal reflux disease in children : a report from a working group on gastro-oesophageal reflux disease (Working Group of the European Society of Paediatric Gastro-enterology and Nutrition) », *Eur. J. Pediatr.*, 1993 ; 152 : 704-11.

[16] ORENSTEIN S.R., LOFTON S.W., ORENSTEIN D.M. : « Bethanecol for pediatric gastroesophageal reflux : a prospective, blind, controlled study », *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1986 ;

5 : 549-55.

[17] LITALIEN C., THEORET Y., FAURE C. : « Pharmacokinetics of protons pump inhibitors in children », *J. Clin. Phar.*, 2004 (soumis).

[18] SHARMA V.K., PEYTON B., SPEARS T., RAUFMAN J.P., HOWDEN C.W. : « Oral pharmacokinetics of omeprazole and lansoprazole after single and repeated doses as intact capsules or as suspensions in sodium bicarbonate », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2000 ; 14 : 887-92.

[19] GIBBONS T.E., GOLD B.D. : « The use of proton pump inhibitors in children : a comprehensive review », *Paediatr. Drugs*, 2003 ; 5 : 25-40.

[20] GIBSON P.G., HENRY R.L., COUGHLAN J.L. : « Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children », *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2003 ; 2 : CD001496.

[21] KHOSHOO V., LE T., HAYDEL R.M. JR, LANDRY L., NELSON C. : « Role of gastroesophageal reflux in older children with persistent asthma », *Chest*, 2003 ; 123 : 1008-13.

[22] VAN DEN ABEELE T., COULOIGNER V., FAURE C., NARCY P. : « The role of 24 h pH-recording in pediatric otolaryngologic gastro-esophageal reflux disease », *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 2003 ; 67 (suppl. 1) : S95-100.

[23] MOORE D.J., TAO B.S., LINES D.R., HIRTE C., HEDDLE M.L., DAVIDSON G.P. : « Double-blind placebo-controlled trial of omeprazole in irritable infants with gastroesophageal reflux », *J. Pediatr.*, 2003 ; 143 : 219-23.

[24] BALAJI N.S., BLOM D., DEMEESTER T.R., PETERS J.H. : « Redefining gastroesophageal reflux (GER) », *Surg. Endosc.*, 2003 ; 17 : 1380-5.

[25] VELA M.F., CAMACHO-LOBATO L., SRINIVASAN R., TUTUIAN R., KATZ P.O., CASTELL D.O. : « Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux : effect of omeprazole », *Gastroenterology*, 2001 ; 120 : 1599-606.