

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DE MEDECINE

Section de médecine Clinique

Département de Pédiatrie

Division de Gastro-entérologie

Thèse préparée sous la direction du Professeur Dominique Belli

**“ MALAISE GRAVE DU NOURRISSON (MGN) ET
REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN (RGO)
SOUS TRAITEMENT MEDICAL SEUL ”**

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Albane Bertha-Rosa MAGGIO

de

Genève

Thèse n° 10311

2003

DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Madame Albane Bertha-Rosa MAGGIO
originnaire de Genève (GE)

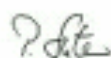
Intitulée :

**MALAISE GRAVE DU NOURISSON (MGN)
ET REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN (RGO)
SOUS TRAITEMENT MEDICAL SEUL**

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur Dominique BELLI, professeur adjoint au Département de pédiatrie, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 27 février 2003

Thèse n° 10311



Peter SUTER
Doyen

Remerciements

Mes sincères remerciements à mon directeur de thèse, le Professeur Dominique Belli pour son aide, son enseignement et sa disponibilité en toutes circonstances.

Merci au Dr. Faiza Benkebil pour sa participation dans le recueil des données et dans l'élaboration des critères de recherche, et au Dr. Michela Schäepi pour sa précieuse aide de dernière minute.

Enfin, cette thèse est dédiée à David, mon mari ainsi qu'à ma famille pour leur patience et leur soutien permanent.

Résumé

Cette étude rétrospective porte sur 75 nourrissons, hospitalisés pour malaise grave du nourrisson (MGN) à l'Hôpital Cantonal de Genève entre 1994 et 1999 et qui répondaient à nos critères de sélections. Nous avons essayé de montrer un lien entre les reflux gastro-oesophagien (RGO) et les MGN ainsi que l'impact du traitement du RGO sur les MGN.

Chez les 3/4 des patients admis pour MGN, nous avons retrouvé un RGO pathologique et la majorité des nourrissons étaient, au moment du malaise, dans une position qui favorise le reflux. Nous pensons donc que ces deux entités ont un lien, d'autant plus que le nombre de MGN a augmenté depuis la recommandation du décubitus dorsal qui favorise le RGO.

Dans 94.7 % des cas, le traitement médical suffisait à la prévention des récurrences de malaises. La position ventrale semble la position la plus protectrice mais son association avec la mort subite du nourrisson en limite l'indication. Pour les nourrissons chez qui le traitement médical est insuffisant, l'inclinaison du lit à 30° pourrait être proposée et dans certains cas, le décubitus ventral ou latéral reste une alternative.

Table des matières

<u>1</u>	<u>INTRODUCTION:</u>	<u>2</u>
<u>1.1</u>	<u>LE REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN :</u>	<u>2</u>
<u>1.1.1</u>	<u>SYMPTOMATOLOGIE :</u>	<u>2</u>
<u>1.1.2</u>	<u>COMPLICATIONS :</u>	<u>3</u>
<u>1.1.3</u>	<u>MÉCANISMES :</u>	<u>4</u>
<u>1.1.4</u>	<u>TRAITEMENTS :</u>	<u>5</u>
<u>1.2</u>	<u>LES MALAISES GRAVES DU NOURRISSON :</u>	<u>6</u>
<u>1.3</u>	<u>LA MORT SUBITE :</u>	<u>6</u>
<u>1.4</u>	<u>BUT DU TRAVAIL :</u>	<u>7</u>
<u>2</u>	<u>PATIENTS ET MÉTHODES:</u>	<u>8</u>
<u>2.1</u>	<u>LE COLLECTIF :</u>	<u>8</u>
<u>2.2</u>	<u>LA SYMPTOMATOLOGIE :</u>	<u>8</u>
<u>2.3</u>	<u>LA PH-MÉTRIE :</u>	<u>9</u>
<u>2.4</u>	<u>LE TRAITEMENT :</u>	<u>9</u>
<u>2.5</u>	<u>L'ÉVOLUTION :</u>	<u>10</u>
<u>2.6</u>	<u>LES GROUPES :</u>	<u>10</u>
<u>2.7</u>	<u>LES STATISTIQUES :</u>	<u>10</u>
<u>3</u>	<u>RÉSULTATS:</u>	<u>10</u>
<u>3.1</u>	<u>LE MALAISE:</u>	<u>12</u>
<u>3.2</u>	<u>LA PH-MÉTRIE:</u>	<u>15</u>
<u>3.3</u>	<u>LE TRAITEMENT:</u>	<u>16</u>
<u>3.4</u>	<u>L'ÉVOLUTION:</u>	<u>17</u>
<u>3.5</u>	<u>L'IMPACT ÉCONOMIQUE :</u>	<u>18</u>
<u>4</u>	<u>DISCUSSIONS:</u>	<u>18</u>
<u>4.1</u>	<u>LA POSITION DE L'ENFANT INFLUENCE-T-ELLE LA SURVENUE DU RGO ET DU MGN ?</u>	<u>18</u>
<u>4.2</u>	<u>EXISTE-T-IL UNE ASSOCIATION ENTRE RGO ET MGN ?</u>	<u>18</u>
<u>4.3</u>	<u>EXISTE-T-IL UNE PH-MÉTRIE TYPE DES RGO ?</u>	<u>19</u>
<u>4.4</u>	<u>PEUT-ON DIMINUER LE RISQUE DE RÉCIDIVE DU MGN AVEC UN TRAITEMENT MÉDICAL DU RGO ?</u>	<u>20</u>
<u>5</u>	<u>CONCLUSION:</u>	<u>21</u>
<u>6</u>	<u>RÉFÉRENCES:</u>	<u>23</u>

1 Introduction:

Nous allons tout d'abord définir quelques notions tel que le reflux gastro-oesophagien, le malaise grave du nourrisson ainsi que ce qui le distingue de la mort subite du nourrisson ou du near-miss.

1.1 Le reflux gastro-oesophagien :

Le reflux gastro-oesophagien (RGO) est très fréquent en période néonatale en raison de l'immaturation des mécanismes de protection, provoquant la relaxation inappropriée du sphincter oesophagien inférieur^{1,2,3,4}. C'est pourquoi, il est considéré le plus souvent comme "physiologique" chez le nourrisson^{5,6} avec une résolution spontanée durant les premiers 18 mois de vie⁷. La frontière entre le RGO physiologique et le RGO pathologique est difficile à délimiter mais nous estimons que le reflux devient pathologique lorsqu'il est trop fréquent ou trop sévère, qu'il apparaît en dehors de la période post-prandiale et qu'il provoque des symptômes⁸. L'incidence des reflux pathologiques chez l'enfant est de 2-8 %^{9,10} dans l'ensemble de la population. La prévalence du reflux objectivé par une pH-métrie, qui est l'examen de choix pour le diagnostic des reflux acides, est de 8 %^{11,12}.

1.1.1 Symptomatologie :

Les symptômes les plus courants chez le nourrisson sont les régurgitations, les vomissements et les signes d'irritabilité. Certains auteurs associent le RGO à des apnées du nouveau-né^{13,14,15} qui pourraient être le substrat pour les morts subites et les malaises graves du nourrisson (MGN), ce d'autant plus que ces trois pathologies sont plus fréquentes dans les 6 premiers mois de la vie.

Le RGO se définit comme un reflux du contenu gastrique dans l'œsophage. Lorsque celui-ci atteint le pharynx ou la bouche, sans efforts apparents, nous parlons de régurgitations. Manifestation la plus courante du RGO, elle peut être physiologique lorsqu'elle apparaît immédiatement après un repas. Les régurgitations peuvent donc être présentes sans que le nourrisson ne présente de RGO et inversement, un enfant avec RGO peut ne pas présenter de régurgitations. La prévalence des régurgitations se situe entre 18 % (France)¹⁶ et 40 % (Australie)⁶. Une étude faite aux USA par Orenstein et al. donne un chiffre de 20 %¹⁷. Le pic de survenue se situe vers l'âge de 4 mois avec une prévalence de 67 %⁸. Les régurgitations disparaissent le plus souvent spontanément vers 12-18 mois, mais on a pu montrer que le pronostic était meilleur lors d'un traitement précoce¹⁶.

1.1.2 Complications :

Les reflux ont longtemps été banalisés en raison de leur fréquence, mais leurs complications peuvent être importantes: œsophagite, sténose de l'œsophage, anémie, retard de croissance, symptômes respiratoires¹³. Certains auteurs associent les reflux aux MGN^{1,6,18,19} ou à la mort subite du nourrisson²⁰.

L'œsophagite se définit comme une lésion inflammatoire de la muqueuse oesophagienne. Les causes sont multiples mais la plus fréquente est le reflux gastro-oesophagien. Elle est alors principalement présente dans sa partie inférieure. La prévalence de l'œsophagite de reflux varie selon les estimations entre 2 et 5 % de la population générale⁹ et touche entre 48-79 % des adultes présentant un RGO²¹. Malheureusement, la prévalence n'est pas connue chez l'enfant car sa présentation clinique et son évolution sont différentes de chez l'adulte. En effet, la symptomatologie peut être continue ou périodique et peut évoluer spontanément soit vers la guérison soit vers la chronicité. Elle se manifeste chez le nourrisson par des pleurs inconsolables, une irritabilité, un sommeil perturbé et des troubles alimentaires⁶. La douleur est induite par le volume d'une régurgitation qui stimule les mécanorécepteurs de l'œsophage. La répétition de cette stimulation abaisse le seuil de ces récepteurs nocicepteurs et induit alors une douleur à des stimulations d'intensité physiologique²². Il n' a pu être démontré de relation claire entre la sévérité du reflux et celle de l'œsophagite.

Le diagnostic est avant tout macroscopique et l'examen de choix est l'endoscopie. L'œsophagite observée chez l'enfant est en général moins sévère que chez l'adulte et est dans la majorité des cas limitée aux stades 1 et 2 de la classification de Savary²³. L'ulcération oesophagienne est une entité rare chez les enfants, probablement en raison de la tendance à la guérison spontanée et donc à une évolution sur une courte période. De même, la sténose oesophagienne ne s'observe que dans 0.2 % des œsophagites²⁴.

Le traitement de l'œsophagite est prescrit en fonction de la symptomatologie et de l'aspect macroscopique des lésions et il n'est donc pas nécessaire de faire des biopsies pour confirmer le diagnostic²⁵.

La stagnation pondérale observée chez certains enfants s'explique par une prise calorique insuffisante à cause de vomissements fréquents ou par des douleurs liées à l'œsophagite. Elle peut avoir un retentissement sur la croissance staturo-pondérale et provoquer des anémies dans de rares cas. Ces répercussions dépendent de la rapidité avec lequel le diagnostic de RGO est posé et d'un traitement efficace instauré⁶.

Enfin, les symptômes respiratoires sont souvent des manifestations chroniques tels qu'asthme, toux chronique ou nocturne. La majorité des études suggèrent une relation entre atteinte respiratoire et RGO chez 46 à 75 % des enfants symptomatiques^{7,17,26,27,28}. Cette relation est difficile à établir en raison de l'existence fréquente de ces pathologies indépendamment l'une de l'autre, mais dans une étude, 63 % des enfants souffrant d'une maladie pulmonaire chronique, sans symptôme apparent de reflux, présentaient un RGO à la pH-métrie de 24 heures²⁶. Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été évoquées. Dans la première, le RGO provoquerait une aspiration du contenu oesophagien dans les voies respiratoires. Ce mécanisme est probablement peu fréquent²⁹. La deuxième hypothèse suggère que se sont les efforts respiratoires qui provoquent le reflux par augmentation de la pression intra-abdominale³⁰. Enfin, la troisième, contestée par certains auteurs³¹, propose

une stimulation vagale due à l'acidité du reflux créant une réaction de bronchospasme réflexe³². La présence du bronchospasme peut aussi être expliqué dans le cadre d'une oesophagite stimulant la substance P et provoquant la sécrétion d'histamine par les mastocytes³³. Étant donné la difficulté de prouver la causalité, il est justifié d'instaurer un traitement anti-RGO d'essai car celui-ci améliore souvent les symptômes respiratoires^{26,34,35} dans près de 92 % des cas³⁶.

Des symptômes ORL à répétition telles que laryngites, pharyngites, otites et rhinites peuvent aussi être mis en relation avec les RGO³⁷ et les MGN³⁸.

1.1.3 Mécanismes :

Les facteurs déterminants la survenue d'un reflux gastro-oesophagien sont la clairance œsophagienne, la pression du sphincter œsophagien inférieur, la présence d'une hernie hiatale, l'angle de His, la pression intra-abdominale ainsi que le volume et la vidange gastrique^{1,6,39,40}.

La pression du sphincter œsophagien inférieur (SOI) est considérée comme le facteur de défense le plus important bien que seulement 20 % des épisodes de reflux surviennent lors d'une pression du SOI basse⁴¹. Dans des conditions normales, le SOI se relaxe lors de la déglutition ou lors d'un péristaltisme induit par un RGO. Lors d'une relaxation non reliée à la déglutition, on parle de relaxation inappropriée. Ces relaxations inappropriées sont estimées comme le réel facteur causant du RGO pathologique. Elle sont présentes tant chez le sujet normal que chez le sujet malade en période postprandiale en raison de la distension gastrique⁴². En effet, la pression du SOI est influencée par le volume du repas, le volume de la sécrétion gastrique et par la vitesse de la vidange gastrique⁶.

La clairance œsophagienne, qui détermine la durée des épisodes de reflux, est elle-même dépendante du péristaltisme et de la salivation. Dans des conditions normales, le péristaltisme est suffisant pour éliminer l'acidité de l'œsophage et cette acidité est neutralisée par la salive.

Dans une étude récente⁴³, les auteurs ont recherché une cause génétique pour expliquer la survenue de RGO sévères dans certaines familles. Leurs résultats montrent qu'un gène présent sur le chromosome 13q14 serait responsable de ces cas de reflux sévères. La transmission suivrait un mode autosomal dominant avec une haute pénétrance.

1.1.4 Traitements :

Le schéma thérapeutique le plus récent est celui recommandé par l'European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) ⁴⁴ présenté dans le tableau 1 :

Tableau 1 : Schéma pour le traitement du RGO par l'ESPGHAN

PHASES		TRAITEMENTS
Phase 1	Régurgitations	Rassurer les parents
Phase 2		+ conseils et ajustements alimentaires
Phase 3	RGO	+ prokinétique (cisapride)
Phase 4		+ traitement positionnel (position ventrale, tête élevée à 30°)
Phase 5	Oesophagite	+ anti-H2 ou inhibiteur de la pompe à proton
Phase 6		Chirurgie

Nous allons présenter brièvement les traitements médicamenteux qui seront revus dans la discussion au point 4.4. Le traitement positionnel étant traité au point 4.1.

Le cisapride est un antagoniste des récepteurs 5-HT₄, sans effet dopaminergique, qui agit par le relâchement d'acétylcholine par les plexus myentériques. Par ce mécanisme, il augmente la pression du SIO et la contractilité oesophagienne et il accélère la vidange gastrique ^{6,45,46}. Ses effets secondaires les plus courants sont de nature digestive (colique, diarrhée) qui apparaissent chez près de 2 % des patients traités ⁴⁷. Les effets cardiaques sont des troubles du rythme par un prolongement du segment QT (ralentissement de la repolarisation) qui est dose dépendante. Il n'y aurait pas d'effets cardiaques à des doses normales chez le nouveau-né ne présentant pas de facteurs de risque ^{47,48}. Les contre-indications sont son association avec des médicaments métabolisés par le cytochrome P450 (antimycotiques, macrolides,...), lors de syndrome congénital du QT long ou de notion de troubles du rythme. Une dernière contre-indication controversée est celle de son administration aux prématurés ^{6,47}. L'avis des experts de l'ESPGHAN est que le cisapride est efficace et peut être utilisé mais avec précaution chez les prématurés ^{44,47}. Néanmoins, plusieurs pays (USA, Allemagne, Angleterre,...) ont interdit l'utilisation de ce médicament, en raison de ses effets arythmogènes potentiels.

La ranitidine (antagoniste des récepteurs H₂) et l'oméprazole (inhibiteur de la pompe à proton) diminuent la sécrétion d'acide chlorhydrique dans l'estomac, mais n'ont pas d'effets sur les troubles de la motilité. Ces deux médicaments ont montré leur efficacité dans le traitement de l'oesophagite de reflux, l'oméprazole étant utilisé lors d'oesophagite réfractaire aux anti-H₂. Les effets secondaires de la ranitidine, rares car normalement très bien tolérée, sont des céphalées, des bradycardies, des vertiges et une hyporéflexie. Leur incidence est de 1-6 % ⁴⁹. Ceux de l'oméprazole sont la fatigue, des vertiges, des céphalées, des nausées, des douleurs abdominales, des flatulences, des constipations et diarrhées. Dans de rares cas il peut

entraîner une cytolysse hépatique, une anémie hémolytique, une neuropathie périphérique, une éruption cutanée, une myopathie et des pertes sodées urinaires⁵⁰. Par contre il existe peu d'études sur l'utilisation et le dosage optimal de ce médicament en pédiatrie. Une étude récente montrerait que l'oméprazole est sans danger à long terme⁸⁴.

1.2 Les malaises graves du nourrisson :

Les malaises graves du nourrisson (MGN) sont des épisodes aigus, survenant d'une manière brutale et inopinée, d'hypotonie, de détresse respiratoire, de cyanose ou pâleur, parfois associés à des pertes de connaissance ou des apnées¹⁸. Ils n'entraînent pas le décès du patient.

Les mécanismes de ces malaises sont très discutés, mais plusieurs études montrent une relation probable avec le reflux gastro-oesophagien^{1,6,18,37}. En effet, ils surviennent à l'âge où le reflux est très fréquent en raison de l'immaturation des systèmes anti-reflux. De même, les réflexes vagues sont plus fréquents dans cette tranche de la population en raison de la sensibilité augmentée aux stimuli nociceptifs au niveau œsophagien et laryngo-pharyngien⁶. Pour certains auteurs, le RGO provoquerait une apnée, point de départ du malaise. Nous reviendrons sur ce point dans la discussion.

D'autres étiologies ont été mises en cause, notamment des troubles du rythme cardiaque, des pathologies ORL malformatives (syndrome de Pierre Robin) et obstructives, et parfois même des séquelles néonatales pulmonaires telles que maladie des membranes hyalines ou dysplasie broncho-pulmonaire¹⁸.

En raison de ces diverses étiologies, les investigations doivent être larges et comprendre au minimum un examen ORL et neurologique, une pH-métrie et un enregistrement Holter.

1.3 La mort subite :

La mort subite se définit comme la mort soudaine d'un enfant de moins d'une année sans qu'aucune cause apparente soit retrouvée ni lors d'une anamnèse soignée ni lors d'examen cliniques complets comprenant une autopsie⁵¹. Comme pour les MGN, le pic de survenue se situe entre l'âge de 2 et 4 mois, le risque diminuant progressivement jusqu'à la fin de la première année de vie.

Différentes études^{52,53,54} ont pu identifier les facteurs de risque qui sont comme nous allons le voir différents de ceux des MGN. Ils sont principalement la position en décubitus ventrale pendant le sommeil⁵⁵, le fait de faire dormir l'enfant sur des surfaces molles et entourées de coussins, couvertures etc., le tabagisme maternel pendant la grossesse, une chambre surchauffée, la prématurité et/ou un petit poids de naissance et un bébé de sexe masculin.

La position durant le sommeil est un facteur majeur pour la survenue des mort subites. Pendant longtemps, la position dorsale était contre-indiquée en raison de la crainte ⁵⁶ que cette position favorisait les pneumonies d'aspiration, le reflux gastro-oesophagien, la plagiocéphalie, le retard de développement ⁶⁰ et les MGN ⁵⁶.

Les recommandations de 1992 par l'American Academy of Pediatrics (AAP) ⁵⁵ concernant principalement la position durant le sommeil et les campagnes de sensibilisation qui ont eu lieu dans certains pays dès 1990 et en 1992 en Suisse ont permis de réduire le risque de mort subite de près de 50 %, notamment aux USA, en Nouvelle Zélande et en Angleterre ⁵⁶. En Suisse, une diminution de 60 % a été rapportée par la Société Suisse de Pédiatrie (SSP). Il est intéressant de noter que les pays qui positionnaient pour des raisons culturelles les nourrissons en décubitus dorsal ont une prévalence nettement plus basse de morts subites ^{55,59}.

L'AAP recommande donc la position en décubitus dorsal ou latéral, étant donné que le décubitus ventral a été reconnu dans plusieurs études ^{52,58} comme un facteur de risque majeur pour la mort subite. Malgré cela, la mort subite reste la cause la plus fréquente de décès dans la première année de vie après la période néonatale ⁵⁷.

Les mécanismes suspectés dans la mort subite ne sont pas les mêmes que pour les MGN ce qui en fait deux entités distinctes. En effet, dans la mort subite, on suspecte soit un retard du développement du contrôle de l'éveil ou du système cardiorespiratoire ⁶¹, soit une hypoxie et une hypercapnie ou une hyperthermie associée à une asphyxie responsable d'un stimulus nocicepteur ^{52,61,62,63}.

De plus, les réponses protectrices contre un stimuli menaçant la vie ont été comparées dans les deux positions de décubitus dans une étude ⁶⁴. Celle-ci a montré que la déglutition, qui permet de réduire les stimuli sur les chémorécepteurs laryngés, eux-mêmes responsables d'apnées et de bradycardies, est diminuée en position ventrale. Cette position favorise donc, comme nous l'avons vu plus haut, la mort subite.

Un autre mécanisme invoqué par une étude récente met en cause un allongement de l'intervalle QT dans certaines morts subites ⁵⁷.

Le "near-miss" est une entité liée à la mort subite qui présente les mêmes mécanismes physiopathologiques. Il ne s'en distingue que par son issue : la survie des patients. Celle-ci est souvent due à la découverte précoce de l'enfant avant que la mort ne survienne. Ces enfants ont le plus souvent besoin de mesures de réanimation poussées, un séjour aux soins intensifs est souvent nécessaire en raison d'une aréactivité durable, d'une bradycardie prolongée ou d'une acidose à l'admission ¹⁸. L'évolution de ces enfants est difficile à prévoir et dépend de la durée de l'hypoxie et de ses séquelles.

Le "near-miss" est par conséquent à différencier du MGN.

1.4 But du travail :

Dans notre recherche nous nous sommes intéressés à l'association entre le RGO et les malaises graves du nourrisson. En effet, nous avons remarqué une augmentation du nombre de cas de malaises à Genève depuis la recommandation de 1992 qui préconise le décubitus dorsal, position instaurée pour diminuer le risque de mort subite, mais qui favorise l'apparition de RGO²⁰.

Nous avons tenté de savoir s'il y avait une association potentielle entre RGO et MGN, si la position était un facteur favorisant, si la pH-métrie avait une présentation-type en cas de RGO et si nous pouvions éviter les récurrences de malaises, très anxiogènes, en traitant les reflux de ces patients, et ceci d'une manière conservatrice par un traitement uniquement médical.

2 Patients et Méthodes:

2.1 Le collectif :

Cette étude rétrospective porte sur 83 nourrissons hospitalisés pour MGN entre 1994 et 1999 à l'Hôpital Cantonal de Genève. Parmi ces 83 patients, 6 ont refusé la pH-métrie et 2 sont partis à l'étranger. Nous avons donc étudié 75 nourrissons correspondant aux critères de sélection retrouvés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Critères de sélection

TRANCHE D'ÂGE DE 0 À 1 AN
PRESENTATION DE SYMPTÔMES DE MALAISE GRAVE DU NOURRISSON
AYANT BENEFICIE D'UNE PH-METRIE
AUCUNE AUTRE ETIOLOGIE EXPLIQUANT LE MALAISE
AYANT NECESSITE DES MESURES DE REANIMATION
PATIENT HOSPITALISE
AYANT RECU UN TRAITEMENT MEDICAL SEUL
SUIVI DE 6 MOIS AU MINIMUM

L'âge moyen était de 48.7 jours (de 3 à 259 j.). Rapport fille/ garçon de 1.5/1. 73/75 des patients avaient moins de 6 mois de vie et 14/75 étaient des anciens prématurés dont un de 26 semaines, les autres étant compris entre 33 et 36 semaines (moyenne à 34.7 sem.). Nous avons étudié les antécédents familiaux et personnels, l'histoire clinique avant et pendant le malaise, la pH-métrie de 24h (pH-m) et l'évolution à plus de 6 mois.

2.2 La symptomatologie :

Les symptômes survenant durant le malaise que nous avons analysés étaient les apnées, cyanose, pâleur, fausse-route, suffocation, hypotonie et perte de connaissance. Nous avons aussi rechercher la présence de certains symptômes présent avant le malaise, notamment la présence ou l'absence de symptômes respiratoires (toux, rhinite), de vomissements, de fausses-routes ou de régurgitations. L'importance des régurgitations a été évaluée au moyen d'une gradation soumise aux parents s'échelonnant de 0 à 4, 0 étant l'absence de régurgitations et 4 le plus qu'ils pensaient possible.

2.3 La pH-métrie :

La pH-métrie de 24 heures est la méthode de choix pour le dépistage et le diagnostic du RGO ^{6,37,65,66}. Les valeurs de références ayant déjà été établies dans d'autres études ^{78,85}, notre étude étant rétrospective et pour des questions d'éthique, nous n'avons pas analysé de groupe contrôle.

La pH-m a été réalisée avec un Digitrapper MKIII (Synectics®) avec un enregistrement de 24h. Une mesure de pH a été effectuée toutes les 6 secondes par une électrode interne, calibrée au préalable, aux pH 4 et 7, reconstrôlée après l'examen.

La sonde de pH-métrie a été placée de façon à ce que l'extrémité se situe sur la partie supérieure du 3^{ème} corps vertébral au-dessus du diaphragme ⁶⁶, sa position étant vérifiée par un cliché caméra du thorax. Durant la période d'enregistrement, le nourrisson a gardé une activité et des repas normaux. La position de l'enfant, l'état d'éveil, ainsi que tout événement comme des pleurs, régurgitations, vomissements ou troubles respiratoires ont été notés.

Les critères pH-métriques mesurés étaient les suivants:

- . % de temps de reflux total (pH < 4) qui correspond à l'Index de reflux ⁶
- . % de reflux pendant le sommeil
- . % de reflux pendant l'éveil
- . clairance sur les durées totales
- . nombre et durée maximale des reflux

Ces critères ont été étudiés en périodes pré- et post-prandiales (< ou = à 120 min après la fin du repas). Par définition, la durée minimale d'un reflux doit être de 15 secondes ⁶⁶.

L'existence d'un reflux pathologique étant affirmée par la chute du pH oesophagien au-dessous de 4 pendant au moins 4,5 % du temps total (index de reflux).

2.4 Le traitement :

Tous les nourrissons ont bénéficié d'un traitement médical avec du cisapride (Prepulsid®) (0.8 - 1 mg/kg/j) + ranitidine (Zantic®) (300 mg/1.73m²/j) ou oméprazole (Antra®) (0.8 – 3 mg/kg/j) selon la réponse thérapeutique, pour une durée de 3-6 semaines. Lors de l'utilisation du cisapride et en cas de contre-indication à ce traitement, un ECG avant et 3 jours après le début du traitement ont été effectués. Certains nourrissons ont aussi bénéficié d'un épaissement du lait ou de conseils de positionnement.

2.5 L'évolution :

Nous avons évalué le nombre de récurrences de malaises sous traitement médical à plus de 6 mois de suivi après l'événement initial.

2.6 Les groupes :

Nous avons divisé les patients en 2 groupes sur la base de l'Index de reflux sur 24h:

- **groupe A** : patients présentant un reflux (Index > 4,5 %)
- **groupe B** : patients ne présentant pas de reflux (Index < 4,5 %)

Nous verrons au point 3.2, notamment dans les tableaux 4, 5 et 6, les différences cliniques et pH-métriques de ces 2 groupes.

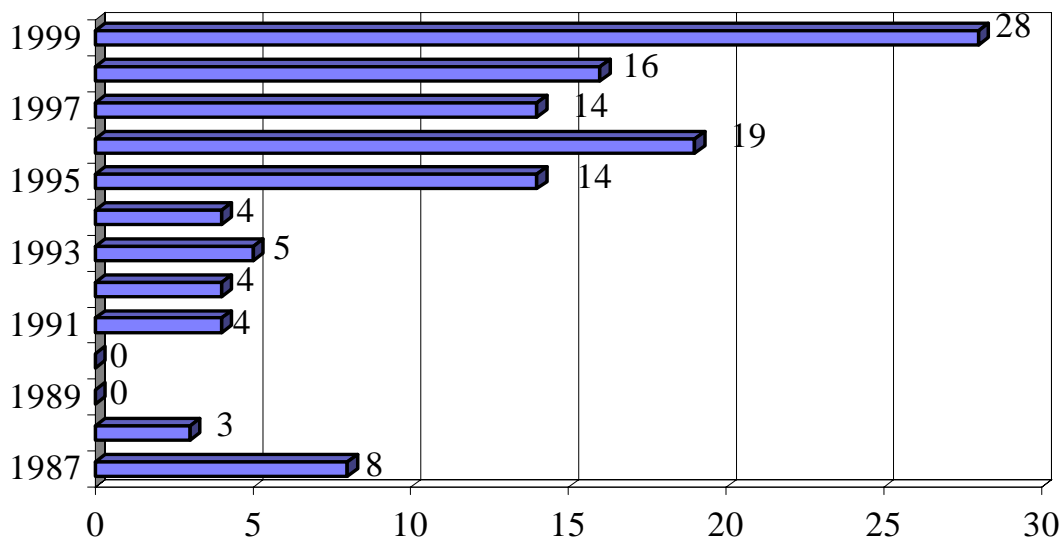
2.7 Les statistiques :

Les tests statistiques utilisés pour nos calculs ont été le test de chi-carré ou le test de Fischer selon la nécessité. Le p était considéré statistiquement significatif lorsqu'il était inférieur à 0.05.

3 Résultats:

Nous avons observé une nette augmentation du nombre de malaises graves depuis la recommandation de 1992 en faveur du décubitus dorsal pour la prévention de la mort subite du nourrisson. En effet, la figure 1 nous montre que leur fréquence de 1987 à 1999, a passé en 1987 de 8 cas à 28 en 1999. Ceci malgré une population de 0-1 an stable depuis 1991. L'incidence est passée de 0.95/1000 nourrissons de 0-1 an en 1992 à 6.8/1000 en 1999. On peut se demander pourquoi alors que la recommandation sur le positionnement date de 1992, alors que c'est seulement vers 1995 que l'incidence a augmentée. Ce retard pourrait être le temps nécessaire pour diffuser l'information et pour qu'elle soit acceptée et appliquée dans la population générale.

Figure 1 : Prévalence des MGN



Parmi les 75 enfants étudiés entre 1994 et 1999, 74.7 % (56/75) faisaient partie du groupe A et 25.3 % (19/75) du groupe B.

Dans le groupe A, l'âge moyen était de 44.9 jours (58 jours dans le groupe B) et le rapport fille/garçon était de 1.4/1 (2.2/1 dans le groupe B).

Aucun n'avait d'antécédent familial de mort subite du nourrisson. 11/75 (14.7 %) avaient un antécédent personnel de malaise (6 patients du groupe A et 5 du groupe B). De plus, 12/14 (85.7 %) des prématurés faisaient partie du groupe A.

Le tableau 3, montre la symptomatologie présentée par les 2 groupes confondus durant la période qui précédait le MGN, ainsi que l'importance des régurgitations. 10.7 % ne présentaient aucune régurgitation. La médiane se situe à un degré 2.

Tableau 3 : Symptômes présents avant le malaise

Symptômes	Présents en %	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Régurgitations	89.3	29.3	25.3	28	6.7
Symptômes respiratoires	25.3				
Vomissements	10.7				
Fausses-routes	2.7				

Le tableau 4, compare les 2 groupes (avec et sans RGO). Il est évident que les patients ayant un RGO (groupe A) présentaient plus de symptômes digestifs que ceux du groupe sans RGO (groupe B). De plus, les régurgitations étaient d'un grade plus élevé. En revanche, il est étonnant de noter que les patients du groupe B présentaient plus de symptômes respiratoires.

Tableau 4 : Symptômes présents avant le malaise, par groupe

Symptômes	Groupe A (en %)	Gr.1	Gr 2	Gr 3	Gr 4	Groupe B (en %)	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4
Régurgitations	94.6	28.6	28.6	30.3	7.1	73.7	31.6	21	15.8	5.2
Sy. Respiratoires	21.4					36.8				
Vomissements	14.3					0				
Fausses-routes	3.6					0				

3.1 Le malaise:

Les symptômes présentés par les patients lors des malaises sont les suivants: apnée dans 61 % des cas, suffocation: 45.3 %, cyanose: 44 %, pâleur: 36 %, perte de connaissance: 28 % et fausse-route: 13.3 %. Dans le tableau 5, ces symptômes sont examinés en fonction des groupes. Nous constatons certaines différences entre les 2 groupes, le groupe A présentait plus de cyanoses, suffocations et fausses-routes. Par contre, les apnées étaient plus fréquentes dans le groupe B. Ces différences ne sont pas statistiquement significatives sauf pour la cyanose.

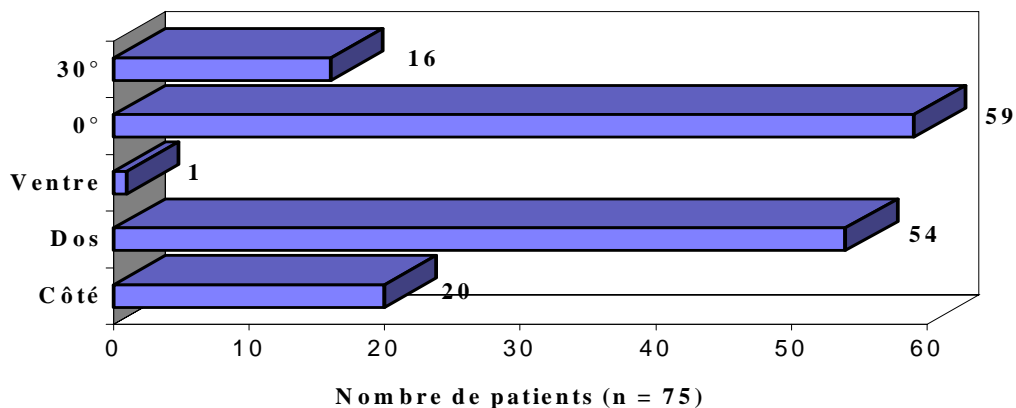
Tableau 5 : Symptômes durant le malaise, par groupe

SYMPTÔMES PENDANT LE MALAISE	GROUPE A (en %)	GROUPE B (en %)	P
Apnée	58.9	68.4	0.46
Cyanose	44.6	14.3	0.025
Pâleur	35.7	36.8	0.93
Fausse-route	16	5.2	0.23
Suffocation	50	31.5	0.16
Hypotonie	33.9	42.1	0.52
Perte de connaissance	28.5	26.3	0.85

La durée moyenne de l'épisode du malaise était de 5 minutes +/- 8 (1-45 min). Il survenait chez 63/75 patients (84 %) en période post-prandiale, en moyenne 1h15 après le dernier repas (0-6h). Tous ont nécessité des mesures de réanimation pratiquées le plus souvent par la personne découvrant le nourrisson. Ces mesures allaient de la simple stimulation, comme de tapoter l'enfant, jusqu'à des mesures plus importantes comme le bouche-à-bouche. Aucun nourrisson n'a nécessité une réanimation par une équipe médicale.

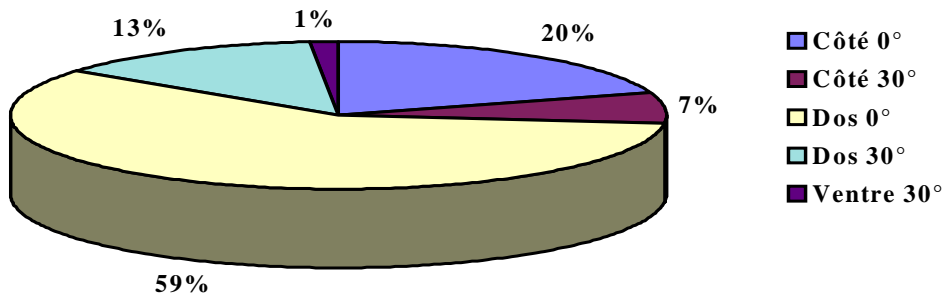
Dans environ 70 % des cas, la position lors du MGN était la position habituelle de l'enfant. Dans la figure 2, nous avons séparé les positions : couché sur le ventre, sur le dos ou sur le côté, avec +/- une inclinaison à 30°. Nous avons constaté que les malaises étaient plus fréquents lorsque l'enfant était couché sur le dos (72 %) ou lorsqu'il était couché à plat (78.7 %), comparé au décubitus ventral (1.3 %), latéral (26.6 %) ou lors d'une inclinaison à 30° (21.3 %).

Figure 2 : Positions durant MGN



Nous avons ensuite combiné les positions avec les inclinaisons dans la figure 3, et nous remarquons que les malaises sont les plus fréquents en décubitus dorsal à 0°. Nous n'avons aucun enfant ayant fait un malaise en décubitus ventral à 0° cette position n'étant plus recommandée :

Figure 3 : Position durant MGN



Dans les figures 4 et 5, nous avons comparé les positions durant les malaises dans les 2 groupes. Le groupe B était positionné un peu plus souvent sur le dos que le groupe A (78 % vs 70 %, $p = 0.43$), mais surtout le groupe B était plus souvent incliné à 30° (32 % vs 16 %).

Figure 4 : Position durant MGN dans le groupe A

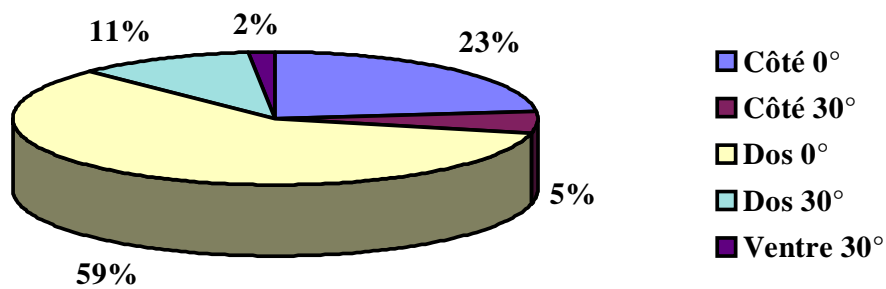
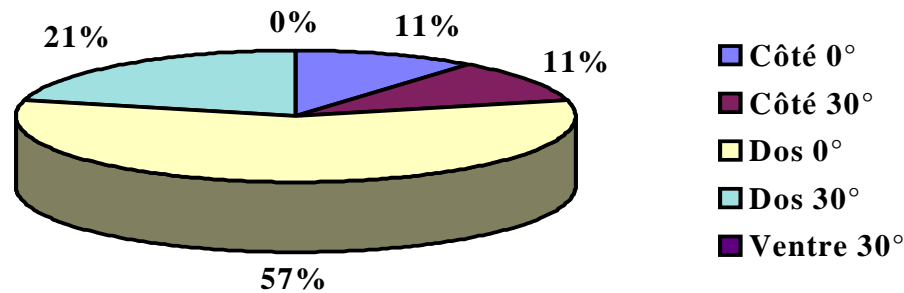


Figure 5 : Position durant MGN dans le groupe B



3.2 La pH-métrie:

Les résultats de pH-métrie de l'ensemble des patients nous ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les % de temps de reflux entre les périodes d'éveils et celles de sommeils (14.6 vs 15.7). En revanche, nous notons un plus grand nombre d'épisodes de reflux (50 vs 37), ainsi que des durées moyennes maximales plus longues (18 min vs 10 min) en périodes pré-prandiales par rapport aux périodes post-prandiales. La clairance était identique durant ces deux périodes (1.7 vs 1.23).

La proportion de reflux à l'éveil et au sommeil était semblable, ainsi que la clairance en pré et post-prandiale², dans chaque groupe.

Dans le tableau 6, nous comparons les groupes A et B et nous notons une différence dans ces groupes quant au nombre de reflux et à la durée maximale de ceux-ci. En effet, nous retrouvons 3 fois plus de reflux < à 5 min (2.6 x plus en pré-prandial ; 3.3 x plus en post-prandial) et 9,5 fois plus de reflux > à 5 min (5.5 x plus en pré-prandial ; 15.5 x plus en post-prandial) dans le groupe A. De plus, leur durée maximale est 3.4 x plus longue (3.7 x plus en pré-prandial ; 6.5 x plus en post-prandial) dans ce même groupe.

Tableau 6 : Résultats de la pH-métrie, par groupe

pH-métrie	Gr A: PATIENTS RGO+ n=56 Moyenne ± DS	Gr. B: PATIENTS RGO- n=19 Moyenne ± DS
TEMPS TOTAL	22h03 +/- 1h22	22h07 +/-1h46
% TOTAL DE REFLUX	12.2 +/- 6.7	2.6 +/- 1.26
NBR DE REFLUX < 5 MINUTES	106.7 +/- 78.4	35.2 +/- 16.9
NBR DE REFLUX > 5 MINUTES	6.5 +/- 4.8	0.68 +/- 0.67
DUREE MAXIMALE	24 min. +/- 15	7 min. +/- 5

TEMPS TOTAL PRE-PRANDIAL	9h38 +/- 3h54	9h52 +/- 3h13
% TOTAL DE REFLUX	18.25 +/- 10.4	5 +/- 4.89
NBR DE REFLUX < 5 MINUTES	55.6 +/- 49.5	21.57 +/- 13.98
NBR DE REFLUX > 5 MINUTES	4 +/- 3	0.73 +/- 0.87
DUREE MAXIMALE	22 min. +/- 14	6 min. +/- 5

TEMPS TOTAL POST-PRANDIAL	11h07 +/- 2h25	10h07 +/- 2h05
% TOTAL DE REFLUX	8.7 +/-8.6	1.6 +/- 2.1
NBR DE REFLUX < 5 MINUTES	43.26 +/- 40.35	13 +/- 13.9
NBR DE REFLUX > 5 MINUTES	2.33 +/- 2.8	0.15 +/- 0.37
DUREE MAXIMALE	13 min. +/- 12	2 min. +/- 2

3.3 Le traitement:

Dans notre collectif, 97.3 % des nourrissons ont reçu du cisapride, 72 % de la ranitidine et 10.7 % de l'oméprazole, réparti dans le tableau 7, selon le nombre de traitement administré par patient. Tous ont reçu un traitement médicamenteux.

Tableau 7 : Répartition par groupe du nombre de traitements médicamenteux par patient

	MONO-THÉRAPIE	BI-THÉRAPIE	TRI-THÉRAPIE
Groupe A	18 %	78.5 %	3.5 %
Groupe B	37 %	63 %	0 %

Nous avons évalué les mesures annexes, comme le conseil de la position ventrale ainsi que l'épaississement du lait, connus pour diminuer les RGO ou les régurgitations, respectivement ^{67,68,69}.

Dans le tableau 8, nous voyons que la position ventrale n'a été conseillée que dans 24 % des cas, et ceci principalement dans les 3 premières années qui suivent la recommandation du décubitus dorsal pour la prévention de la mort subite du nourrisson. Depuis, elle n'est presque plus conseillée, en raison du risque qui touche cette tranche d'âge.

Tableau 8 : Conseils d'adoption de la position ventrale

	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Nbr de cas conseillés	6	6	0	1	1	4

Par contre, une position inclinée à 30° et le décubitus dorsal ou latéral ont été conseillés chez la majorité des nourrissons présentant des régurgitations. L'épaississement du lait n'a été prescrit que chez 22.7 % des patients, ceci en raison du grand nombre de nourrissons allaités au sein.

Chez 14 patients (18.6 %), d'autres investigations ont été entreprises (transit oeso-gastro-duodenal, ultrason).

3.4 L'évolution:

Dans le tableau 9, nous voyons que sous traitement médical, 4 patients (5.3 %) ont eu une récurrence de malaises et 1 avait toujours un RGO. D'autre part, nous constatons que le 80 % des patients récidivant faisaient partie du groupe présentant un reflux. Aucun patient n'a nécessité de traitement chirurgical.

Tableau 9 : Evolution à plus de 6 mois, par groupe

PATIENTS	GROUPE A	GROUPE B
1		Récidive malaise 1x
2	Récidive malaise 2x	
3	Récidive malaise 2x	
4	Récidive malaise 1x	
5	Persistance RGO	

3.5 L'impact économique :

En vue de l'augmentation du nombre de malaises depuis la recommandation du décubitus dorsal, nous avons cherché à évaluer le coût engendré par ce nombre augmenté d'hospitalisations. Le séjour moyen par patient est de 6,7j. Le forfait journalier (en Frs), en division commune à l'HUG pour les patients soumis à la LAMal et résidents du canton de Genève est de 371 Frs/j. Les frais d'hospitalisation pour l'ensemble du collectif reviennent donc à 186'427 Frs.

4 Discussions:

Les nourrissons hospitalisés dans notre établissement sont le reflet de la population pédiatrique genevoise, car le département de Pédiatrie à Genève est le seul centre hospitalier du canton, qui accueille les urgences vitales chez l'enfant. Tous les cas de malaises graves du nourrisson sont donc dirigés vers ce seul centre.

Dans notre étude, nous avons essayé de répondre à 4 questions, à savoir:

4.1 La position de l'enfant influence-t-elle la survenue du RGO et du MGN ?

Malgré l'absence de groupe contrôle, nos résultats montrent que le nombre de malaises est significativement plus important lorsque le nourrisson est couché sur le dos ou à 0°, par rapport aux autres positions. La position dorsale favorise le reflux, comme plusieurs études l'ont démontré ^{1,2,70}. Dans notre étude, les positions les plus protectrices contre le RGO s'avèrent être la position ventrale et la position inclinée à 30°, les deux combinées étant la plus efficace. Le nombre plus grand d'enfants couchés en position inclinée dans le groupe B (32 % vs 18 %) montre bien l'effet protecteur de cette position sur l'apparition d'un reflux. Ces résultats corroborent ceux de la littérature ^{1,2,6,70}. La position ventrale réduit la pression abdominale, élève la jonction gastro-oesophagienne et augmente l'effet de la gravité. Malheureusement nous ne connaissons pas la prévalence de ces différentes positions dans la population générale des enfants de moins d'une année. Nous ne pouvons donc pas calculer la prévalence des MGN en rapport avec la position. Néanmoins l'augmentation du nombre de MGN depuis la recommandation du décubitus dorsal, nous fait penser que la prévalence du décubitus dorsal serait plus importante.

En vue de la relation entre la position ventrale et la mort subite, il est difficile de recommander cette position dans une première phase de traitement des régurgitations, mais elle peut être proposée lors de complications de RGO, lorsque les risques liés au RGO sont plus importants que le risque de mort subite et lorsque le patient ne répond pas aux traitements médicamenteux ⁴⁹.

4.2 Existe-t-il une association entre RGO et MGN ?

Dans nos résultats, nous constatons que près de 75 % des patients ayant présenté un MGN ont un RGO. Ceci est nettement plus important que dans la population générale où le reflux est de 2-8 %^{6,9}. Cette différence pourrait provenir de nos critères de sélection qui excluaient les patients chez qui une autre étiologie expliquant le malaise était connue.

Le reflux provoquerait des apnées^{6,13,15,71,72} par stimulation de récepteurs bronchiques et laryngés et un réflexe vagal chez les nourrissons, points de départ des malaises. La majorité des prématurés (85.7 %), patients présentant un retard du développement des mécanismes anti-reflux⁶, faisaient partie du groupe A, ce qui renforce cette théorie. Celle-ci n'est pas supportée par tous les auteurs^{1,73,74}. Dans ces études, les auteurs n'ont pas retrouvé de corrélation temporelle entre un épisode de reflux et l'apparition d'une apnée, même si statistiquement, on retrouve beaucoup d'épisodes d'apnées chez les nourrissons reflueurs et vice-versa.

A noter la grande diversité dans la sélection des malades (nouveau-nés à terme ou nourrissons, prématurés), dans les critères et les méthodes diagnostiques et dans l'état de vigilance des patients (veille, sommeil) que l'on peut voir dans ces diverses études ; tous ces facteurs pourraient expliquer, en partie, les différences de résultats.

Dans son étude⁷², Skopnik utilise comme moyen diagnostique l'impédance intraluminale qui permet de détecter tous les reflux, aussi bien acides qu'alcalins. Ces résultats montrent une relation directe entre reflux et apnées, et que 77.6 % des reflux totaux ne sont pas acides.

Il est intéressant de noter que dans le groupe ne présentant pas de RGO, la symptomatologie respiratoire était plus fréquente avant et pendant le malaise. Les MGN seraient donc provoqués chez certains patients par des troubles respiratoires.

De plus, les malaises étaient plus fréquents en période post-prandiale, période où la distension gastrique est maximale et donc où les chances d'avoir une relaxation inappropriée du sphincter oesophagien inférieur est augmentée. Comme nous l'avons vu, le sphincter a un rôle prédominant dans la physiopathologie du reflux gastro-oesophagien.

Pour ces raisons, nous pensons que les MGN sont des manifestations atypiques de RGO^{1,6,18,37}.

4.3 Existe-t-il une pH-métrie type des RGO ?

Plusieurs études montrent les limites de la pH-m¹⁹, entre autres le fait qu'elle ne mesure que les reflux acides sans nous renseigner sur les reflux alcalins. Malgré cela toutes concordent à dire que c'est l'instrument clef pour le diagnostic et le dépistage du RGO^{1,2,7,19}. Toutefois, Skopnik pense qu'il faudrait coupler la pH-métrie à la mesure de l'impédance intraluminale, technique qui permet de mesurer tous les types de reflux (acides et alcalins), afin de pouvoir quantifier les reflux en période post-prandiale. En effet, il a démontré que le lait tamponne l'acidité due au reflux pendant 1-2 heures suivant le repas et donc que ces reflux (les plus fréquents) ne sont pas détectés par la pH-métrie^{72,75,76}. Dans ces études, il a constaté que plus de 90 % des reflux post-prandiaux n'étaient pas acides⁷⁵. Comme nous

l'avons vu plus haut, nos résultats confirment ceci. En effet, les malaises se déroulent principalement en période post-prandiale. Les résultats pH-métriques, en revanche, nous montrent que les reflux acides sont plus fréquents en période pré-prandiale, l'absence de lait dans l'estomac ne permettant pas le tamponnement^{5,39}. Pour cette raison, nous ne pouvons pas, avec la pH-m, connaître le nombre total de reflux, ceux aussi bien acides que tamponnés. Les études de Vandenplas et al et de Dreizzen et al ont aussi montré une incidence des reflux en période post-prandiale augmentée^{5,39}. Donc, ce serait plus le reflux en lui-même que son caractère acide ou alcalin qui provoquerait le malaise.

Ce qui est moins définit, en revanche, ce sont les limites de l'Index de reflux entre les reflux physiologiques et les reflux pathologiques. Certains auteurs prennent comme valeur limite 6 % du temps total, d'autres 9 ou 10 %^{1,2,6,77}. Ces différences viennent de l'utilisation d'un matériel et d'une méthodologie propres à chaque étude⁶⁶. Il est donc difficile de fixer un Index standard entre reflux physiologique et pathologique. Mais, il est communément admis que cette limite est fixée à 4,5 %. En effet, l'étude de Vandenplas⁷⁸, dans laquelle il compare les valeurs pH-métriques d'enfants asymptomatiques, nous permet de fixer cet index. Ses résultats montrent que l'index varie en fonction de l'âge de l'enfant, avec une augmentation entre 2 et 4 mois puis une stabilisation à une année de vie. A 4 mois, il est de 4.18 +/- 2.6 %.

Nous constatons en revanche, que le % de temps de reflux est identique, dans notre échantillon, pendant les périodes d'éveil et de sommeil, ce qui va à l'encontre des résultats obtenus par Vandenplas et al, qui montrent que les patients asymptomatiques refluent plus pendant l'éveil, alors que les symptomatiques le font plus pendant le sommeil³⁹. Nous ne pouvons pas expliquer cette différence, par ailleurs déjà retrouvée dans la littérature⁶⁵.

En comparant les groupes avec et sans RGO, nous constatons qu'il y a des différences significatives entre certaines valeurs de pH-métrie, notamment le nombre de reflux et la durée maximale de ceux-ci, résultats corroborés par la littérature^{1,5}.

4.4 Peut-on diminuer le risque de récurrence du MGN avec un traitement médical du RGO ?

Le traitement par cisapride a déjà été bien étudié et a démontré son efficacité dans le traitement des reflux gastro-oesophagiens chez l'adulte. Dans la population pédiatrique, il a montré son efficacité sur le reflux⁴⁴ mais son effet sur les symptômes est controversé^{44,45,46}. Il est très utilisé en pédiatrie en raison du peu d'effets secondaires rencontrés à court ou à long terme³⁷. Toutefois, certains pays comme les Etats-Unis, l'Allemagne, l'Angleterre, l'Indonésie et récemment la France l'ont retiré du marché ou ont limité l'utilisation de ce médicament, en raison de son potentiel arythmogène chez certains patients à risque^{6,44}. Pourtant, une étude américaine multicentrique récente⁷⁹ n'a pu déceler aucuns effets significatifs sur la fonction cardiaque chez les patients ne présentant pas de maladie cardiaque sous-jacente, ni d'interaction médicamenteuse ou encore de trouble électrolytique. La Société Suisse de Gastro-entérologie et Nutrition Pédiatrique (SSGNP/SGPE) nous recommande, dans son dernier communiqué, l'utilisation limitée du cisapride et de nous référer aux recommandations de l'ESPGHAN. Ce groupe base ses recommandations sur plusieurs études,

montrant que l'action de ce médicament sur la dépolarisation est dose et facteurs de risque dépendants^{44,47,48,51,79,80}, et peut, dans la majorité des cas, être bien contrôlée.

La ranitidine et l'oméprazole sont utilisés de préférence dans le traitement de l'œsophagite^{50,81} ou des reflux compliqués qui persistent après un traitement avec du cisapride ou des mesures conservatrices⁴⁹. La ranitidine est très bien tolérée, mais l'oméprazole ne devrait être prescrit que lors de symptômes réfractaires aux autres traitements, en raison de ses effets secondaires fréquents⁵⁰.

Dans notre étude, nous constatons que 100 % des patients ne présentant pas de reflux acides à la pH-métrie reçoivent quand même du cisapride et ceci afin de traiter un éventuel reflux alcalin non détecté par la pH-métrie. Aucun d'entre eux n'a reçu d'oméprazole en raison de la probable absence d'œsophagite lors d'absence de reflux acides. La majorité des patients (75 %) recevaient une bi-thérapie quelque soit son groupe, afin d'avoir un effet conjugué sur le reflux.

Chez certains de nos patients, un épaississement du lait a été proposé. Ce traitement a démontré son efficacité sur les régurgitations^{67,68,69}, mais son action sur les RGO n'a pas encore pu être démontrée^{68,69,83}. Comme la diminution ou la disparition des régurgitations n'amène pas forcément la guérison du RGO, l'épaississement ne doit pas être proposé comme traitement isolé, mais doit faire partie d'une prise en charge plus large.

Il ne faut pas se fier uniquement à la disparition des régurgitations pour attester de la réussite du traitement des RGO. En effet, dans 60 à 80 % des RGO, les régurgitations tendent à disparaître d'elles-mêmes vers 18 mois, sans que ceci n'atteste de la guérison du reflux^{2,6}. L'équipe de Treem a constaté une absence de guérison ou d'amélioration spontanée chez moins de la moitié des patients avec RGO entre 3,5 et 16 ans, ce qui implique un risque augmenté de complications chez les patients non traités⁸². Il est donc indiqué de pratiquer une pH-m de contrôle après l'instauration du traitement, afin de confirmer la diminution ou la disparition du reflux⁶.

Dans notre étude, nous avons constaté qu'en traitant le reflux gastro-oesophagien, nous avons très peu de récurrences de malaises, ce qui porte à penser que les MGN peuvent être une forme de complications de RGO¹⁸.

5 Conclusion:

Le reflux gastro-oesophagien est très fréquent en période néonatale en raison de l'immaturation des mécanismes de protection. La frontière entre le RGO physiologique et le RGO pathologique est difficile à délimiter, mais nous estimons que le reflux devient pathologique lorsqu'il est trop fréquent ou trop sévère, qu'il apparaît en dehors de la période postprandiale et qu'il provoque des symptômes. L'incidence de ces reflux pathologiques chez l'enfant serait de 2-8 %. Les symptômes les plus courants chez le nourrisson sont les régurgitations, les vomissements et les signes d'irritabilité. Certains auteurs associent le RGO

à certaines apnées du nouveau-né qui pourraient être le substrat aux morts subites et aux malaises graves du nourrisson. Ces trois pathologies sont plus fréquentes dans les 6 premiers mois de la vie.

Dans notre étude, nous avons remarqué que près de 90 % des nourrissons ayant fait un malaise présentaient régulièrement des régurgitations, pourcentage nettement plus élevé que dans la population normale (18-40 %). De plus ¼ souffraient de symptômes respiratoires. Logiquement, les patients avec un reflux pathologique présentaient plus de régurgitations, ainsi que plus de vomissements et de fausses-routes que le groupe sans reflux. Par contre, ce dernier présentait plus de symptômes respiratoires, ce qui confirmerait une éventuelle étiologie respiratoire à certains malaises, même en l'absence de RGO. Il aurait été intéressant d'étudier la fonction respiratoire de ces patients, mais ceci dépasse le cadre de ce travail.

Les complications du reflux peuvent être importantes: œsophagite, sténose de l'œsophage, anémie, retard de croissance et symptômes respiratoires. Les répercussions dépendent de la rapidité avec lequel le diagnostic de RGO est posé et de l'instauration d'un traitement efficace.

Depuis 1995, nous avons remarqué une augmentation du nombre de cas de malaise à Genève dans le département de Pédiatrie, seul centre hospitalier du canton accueillant les urgences vitales de l'enfant. Notre collectif est donc le reflet de la population pédiatrique genevoise. Cette augmentation suit la recommandation de 1992 qui préconisait le décubitus dorsal, position qui diminuait le risque de mort subite mais qui favorisait l'apparition de RGO. Or dans notre étude nous avons constaté que les malaises survenaient principalement lors du décubitus dorsal à 0° (59 %), alors que très peu de ces enfants étaient en décubitus ventral (1.3 %). Malheureusement, nous ne connaissons pas la prévalence des différents positionnements dans la population, n'ayant pas de groupe contrôle, néanmoins l'augmentation du nombre de MGN, depuis la recommandation du décubitus dorsal, nous fait penser que la prévalence du décubitus dorsal serait plus importante. En vue de la relation entre la position ventrale et la mort subite, il est difficile de recommander cette position dans une première phase de traitement des régurgitations, mais elle peut être proposée lors de complications de RGO, lorsque les risques liés au RGO sont plus importants que le risque de mort subite et lorsque le patient ne répond pas aux traitements médicamenteux. Une alternative est la position latérale, qui diminue et le risque de mort subite et la survenue de MGN, mais elle serait dommageable pour le développement de l'articulation de la hanche selon la SSP. A noter qu'une majorité des parents ont adopté cette position après le malaise. Nous pouvons proposer aussi l'inclinaison à 30° qui permet de diminuer le reflux, mais elle est souvent difficilement praticable car le bébé glisse au fond du lit.¹¹.

Nos résultats pH-métriques montrent que près de 75 % des patients ayant présenté un MGN ont un RGO. La prévalence du reflux dans la population générale pédiatrique étant de 2-8 %, ces résultats nous confirment un lien probable entre ses deux pathologies.

En comparant les groupes avec et sans RGO, nous avons constaté qu'il y avait des différences significatives entre certaines valeurs de pH-métrie, notamment le nombre de reflux et la durée maximale de ceux-ci, résultats qui se retrouvent dans la littérature.

Nous constatons aussi un plus grand nombre d'épisodes de reflux ainsi que des durées moyennes maximales plus longues en périodes pré-prandiales par rapport aux périodes post-prandiales alors que 85.3 % des MGN se déroulaient en période post-prandiale. Comme le lait neutralise le pH pendant 1-2 heures suivant le repas, les reflux alcalins (les plus fréquents) ne sont pas détectés par la pH-métrie. Par conséquent, nous expliquons la prédominance des

malaises après le repas par le fait que ce serait davantage le reflux en lui-même plutôt que son caractère acide ou alcalin qui provoquerait le malaise.

Nous avons utilisé, le plus souvent, comme traitement le cisapride qui a peu d'effets secondaires et dont plusieurs études ont pu démontrer son efficacité sur le reflux. Toutefois une certaine précaution d'emploi est nécessaire pour éviter les troubles du rythme, notamment, la limite d'utilisation à une dose maximale et une prescription limitée aux patients qui ne présentent pas de facteurs de risque. En respectant ces directives, il ne semble pas justifié d'en interdire l'utilisation, comme il se fait dans certains pays.

Les autres traitements que nous avons utilisés sont la ranitidine et l'oméprazole, car ils ont peu d'effets secondaires. Cependant, l'utilisation de l'oméprazole est limitée à certains cas en raison de la difficulté de connaître les doses optimales en pédiatrie. Une étude récente montrerait qu'il est sans danger à long terme. La ranitidine et l'oméprazole sont utilisés de préférence dans le traitement des œsophagites. A noter, nous n'avons jamais utilisé d'oméprazole chez les patients qui ne présentaient pas de RGO.

Comme il ne faut pas se fier à la disparition des régurgitations pour attester de la réussite du traitement des RGO, nous en avons évalué la réussite par le nombre de récurrences. Nous avons constaté qu'en traitant le reflux gastro-oesophagien, nous avons très peu de récurrences de malaises (5.3 %), et que 80 % des patients récidivant faisaient partie du groupe présentant un reflux.

De plus, avec un traitement médicamenteux, aucun patient n'a nécessité de traitement chirurgical.

Pour toutes ces raisons (augmentation des MGN depuis le changement de position, survenue des malaises en période post-prandiale, peu de récurrences après traitement), nous pensons que les malaises graves du nourrisson sont des manifestations atypiques du reflux gastro-oesophagien.

De plus, un traitement médicamenteux adéquat permet d'éviter dans près de 95 % des cas une récurrence de malaise.

6 Références:

-
- 1 : DE AJURIAGUERRA (M.), RADVANYL-BOUVET (M.F) et MORIETTE (G.). Reflux gastro-oesophagien et apnées du nouveau-né. 199; 111-115.
- 2 : VANDENPLAS (Y.) and SACRE-SMITS (L.). Seventeen-hour continuous esophageal pH monitoring in the newborn: evaluation of the influence of position in asymptomatic and symptomatic babies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1985; Vol. 4, No. 3 : 356-361.
- 3 : STUPHEN (J.L.) et DILLARD (V.L.). Effects of maturation and gastric acidity on gastro oesophageal reflux in infants. *Ann J Dis Childh*, 1986; 140 : 1062-1064.
- 4 : MOROZ (SP.), ESPINOZA (J.), CUMMING (WA.) and DIAMANT (NE.). Lower oesophageal sphincter function in children with and without gastroesophageal reflux. *Gastroenterology*, 1976; 71 : 236-241.
- 5 : DREIZZEN (E.), ESCOURROU (P.), ODIEVRE (M.), GUILLEMINAULT (C.) and GAULTIER (Cl.). Esophageal reflux in symptomatic and asymptomatic infants: postprandial and circadian variations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1990; Vol. 10, No. 3 : 316-326.
- 6 : VANDENPLAS (Y.), NAVARRO (J.), SCHMITZ (J.). Reflux gastro-oesophagien. *Gastroentérologie pédiatrique*. Flammarion Médecine-Sciences, 2e ed, 2000. pp: 131-154.
- 7 : VANDENPLAS (Y.). Oesophageal pH monitoring for gastroesophageal reflux in infants and children. Chichester, John Wiley and Sons, 1992.
- 8 : NELSON (SP), CHEN (EH), SYNIAR (GM), KAUFER CHRISTOFFEL (K). Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997, 151 : 569-572.
- 9 : WIENBECK (M), BARNERT (J). Epidemiology of reflux disease and reflux oesophagitis. *Scand J Gastroenterol (suppl)*, 1989, 24 : 7-13.
- 10 : ORENSTEIN (SR). Infantile reflux : different from adult reflux. *Am J Med*. 1997, 103 (5A) : 114S-119S.
- 11 : VANDENPLAS (Y.), DEWOLF (D.), SACRE (L.). Influence of xanthines on gastroesophageal reflux in infants at risk for SIDS. *Pediatrics*, 1986; 77 : 807-810.
- 12 : WIENBECK (M.), BARNERT (J.). Epidemiology of reflux disease and reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol*, 1989; 24 : 7-13.
- 13 : HERBST (J.J), MINTON (S.D.) et BOOK (L.S). Gastroesophageal reflux causing respiratory distress and apnea in newborn infants. *J Pediat*, 1979; 95 : 763-768.
- 14 : SPITZER (A.R.), BOYLE (J.T.), TUCHMANN (D.N.) et FOX (W.W.). Awake apnea associated with gastroesophageal reflux: a specific clinical syndrome. *J Pediat*, 1984; 104 : 200-205.
- 15 : EULER (AR.), BYRNE (WJ.). Twenty-four hour esophageal intraluminal pHprobe testing: a comparative analysis. *Gastroenterology*, 1981; 80 : 957-961.
- 16 : CHOUHOU (D), ROSSIGNOL (C), BERNARD (F), DUPONT (C). Le reflux gastro-oesophagien dans les centres de bilan de santé de l'enfant de moins de 4 ans. *Arch Fr Pédiatr*, 1992, 49 : 843.
- 17 : ORENSTEIN (SR.). Gastroesophageal reflux. In: PE Hyman. *Pediatric gastrointestinal motility disorders*. Academy Professional Information Services, 1994: 60.
- 18 : FOUCAUD (P.), CARGILL (G.), NAVARRO (J.). Malaises du nourrisson et reflux gastro-oesophagien. In *Journées Parisiennes de Pédiatrie*. Paris, Flammarion Médecine-Sciences. 1985; pp. 191-197.
- 19 : VANDENPLAS (Y.), GOYVAERTS (H.), HELVEN (R.). Do esophageal pH monitoring data depend on recording equipment and probes ? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1990; Vol. 10, No. 3 : 322-326.
- 20 : VANDENPLAS (Y.), BELLI (DC.), DUPONT (C.) et al. The relation between gastro-oesophageal reflux, sleeping position and sudden infant death syndrome and its impact on positional therapy. *Eur J Pediatr*, 1997 ; 156 : 104-106.

-
- 21 : SHUB (MD). Esophagitis : frequent consequence of gastroesophageal reflux in infancy. *J Pediatr*, 1985, 107 : 881-884.
- 22 : LYNN (RB). Mechanisms of esophageal pain. *Am J Med*, 1992, 92 : 11-19.
- 23 : SAVARY (M), MILLER (G). L'oesophage : manuel et atlas d'endoscopie. Soleure, Gasmann AG, 1977.
- 24 : CARRE (IJ). The natural history of the partial thoracic stomach (hiatal hernia) in children. *Arch Dis Child*, 1989, 34 : 344-348.
- 25 : VANDENPLAS (Y). Reflux esophagitis : biopsy or not ?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1996, 22 : 326-327.
- 26 : MALFROOT (A), VANDENPLAS (Y), VERLINGEN (M), et al. Gastroesophageal reflux and unexplained chronic respiratory disease in infants and children. *Pediatr Pulmonol*, 1987, 3 : 208-213.
- 27 : ORENSTEIN (SR), ORENSTEIN (DM). Gastroesophageal reflux and respiratory disease in children. *J Pediatr*, 1988, 112 : 847-858.
- 28 : EULER (AR). Upper respiratory tract complications of gastroesophageal reflux in adult and pediatric-age patients. *Dig Dis*, 1998, 16 : 111-117.
- 29 : PIEPSZ (A), HAM (HR). Nuclear medicine in the evaluation of gastrointestinal structure and function in children. *Front Gastrointest Res*, 1989, 15 : 213-232.
- 30 : CHRISTIE (D), O'GRADY (LR), MACK (DV). Incompetent lower esophageal sphincter and gastroesophageal reflux in recurrent acute pulmonary disease of infancy and childhood. *J Pediatr*, 1978, 93 : 23-27.
- 31 : WESSELING (G), BRUMMER (RJ), WOUTERS (EFM), TEN VELDE (GPM). Gastric asthma ? No change in respiratory impedance during intraesophageal acidification in adult asthmatics. *Chest*, 1993, 104 : 1733-1736.
- 32 : KJELLEN (G). Bronchial obstruction after esophageal acid perfusion in asthmatics. *Clin Physiol*, 1981, 1 : 285-292.
- 33 : DOCKRAY (GJ). In : F Cervero. *Progress in brain research*. Amsterdam, Elsevier, 1986 : 133-148.
- 34 : SHEIKH (S), STEPHEN (T), HOWELL (L), EID (N). Gastroesophageal reflux in infants with wheezing. *Pediatr Pulmonol*, 1999, 28 : 181-186.
- 35 : TUCCI (F). Gastroesophageal reflux and bronchial asthma: prevalence and effect of cisapride therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993, 17: 265-270.
- 36 : SACRE (L), VANDENPLAS (Y). Gastroesophageal reflux associated with respiratory abnormalities during sleep. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1989, 9 (1) : 28-33.
- 37 : VANDENPLAS (Y), ASHKENAZI (A), BELLI (D), 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. *Eur J Pediatr*, 1993, 152 : 704-711.
- 38 : McMURRAY (JS), HOLINGER (LD). Otolaryngic manifestations in children presenting with apparent life-threatening events. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997, 116 : 575-579.
- 39 : VANDENPLAS (Y.), DEWOLF (D.), DENEYER (M.), SACRE (L.). Incidence of gastroesophageal reflux in sleep, awake, fasted, and postcibal periods in asymptomatic and symptomatic infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1988; Vol. 7, No. 2 : 177-180.
- 40 : HILLEMEIR (A.C.), LANGE (R.), McCALLUM (R.), SEASHORE (J.) et GRYBOSKI (J.). Delayed gastric emptying in infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr*, 1981; 98 : 190-193.
- 41 : BOESBY (S). Relationship between gastro-oesophageal acid reflux, basal gastro-oesophageal sphincter pressure and gastric acid secretion. *Scand J Gastroenterol*, 1977, 12 : 547-551.

-
- 42 : HOLLOWAY (RH), HONGO (M), BERGER (K), McCALLUM (RW). Gastric distension : a mechanism for postprandial gastroesophageal reflux. *Gastroenterology*, 1995, 109 : 779-784.
- 43 : ZE HU (F), PRESTON (RA), POST (JC), WHITE (GJ), et al. Mapping of a gene for severe pediatric gastroesophageal reflux to chromosome 13q14. *JAMA*, 2000, 3 : 325-334.
- 44 : VANDENPLAS (Y) and the ESPGHAN Cisapride Panel. Current pediatric indications for cisapride. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000, 31 : 480-490.
- 45 : COHEN (R.C.), O'LOUGHLIN (E.V.), DAVIDSON (G.P.), MOORE (D.J.) and LAWRENCE (D.M.). Cisapride in the control of symptoms in infants with gastroesophageal reflux : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*, 1999; 134 : 287-292.
- 46 : CUCCHIARA (S.), STAIANO (A.), CAPOZZI (C.), DI LORENZO (C.), BOCCIERI (A.) and AURICCHIO (S.). Cisapride for gastro-oesophageal reflux and peptic oesophagitis. *Archives of Disease in Childhood*, 1987; 62 : 454-457.
- 47 : VANDENPLAS (Y), BELLI (DC), BENATAR (A), CADRANEL (S), et al. The role of cisapride in the treatment of pediatric gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999, 28 : 518-528.
- 48 : CHERON (G.), BERNARD (F.), SALLENAVE (JR.), DUPONT (C.). Cisapride : absence of effects on cardiac rhythm. In : RC Heading, JD Wood. *Gastrointestinal dysmotility : focus on cisapride*. New York, Raven Press Ltd, 1992, 49 : 843.
- 49 : VANDENPLAS (Y), BELLI (D), BENHAMOU (S), CADRAMEL (S), et al. A critical appraisal of current management practices for infant regurgitation – recommendations of a working party. *Eur J Pediatr*. 1997, 156 : 343-357.
- 50 : GUNASEKARAN (TS.), HASSAL (EG.). Efficacy and safety of omeprazole for severe gastro-oesophageal reflux in children. *J Pediatr*, 1993, 123 : 148-154.
- 51 : WILLIGER (M), JAMES (LS), CATZ (C). Defining the sudden infant death syndrome (SIDS) : deliberations of an expert panel convened by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatr Pathol*, 1991, 11 : 677-684.
- 52 : PONSONBY (AL), DWYER (T), GIBBONS (LE), COCHRANE (JA), WANG (Y-G). Factors potentiating the risk of sudden infant death syndrome associated with prone position. *N Engl J Med*, 1993, 329 : 377-382.
- 53 : MACDORMAN (MF), CNATTINGIUS (S), HOFFMAN (HJ), KRAMER (MS), HAGLUND (B). Sudden infant death syndrome and smoking in the United States and Sweden. *Am J Epidemiol*, 1997, 146 : 249-257.
- 54 : FLEMING (PJ), BLAIR (PS), BACON (C), et al. Environment of infants during sleep and risk of the sudden infant death syndrome : results of 1993-5 case-control study for confidential inquiry into stillbirths and deaths in infancy. *Br Med J*, 1996, 313 : 191-195.
- 55 : AAP Task Force on Infant Positioning and SIDS. Positioning and SIDS. *Pediatrics*. 1992, 89 (6) : 1120-1125.
- 56 : WILLINGER (M), HOFFMAN (HJ), HARTFORD (RB). Infant sleep position and risk for sudden infant death syndrome : report of meeting held January 13 and 14, 1994, National Institutes of Health, Bethesda, MD. *Pediatrics*. 1994, 93 (5) : 814-819.
- 57 : SCHWARTZ (PJ), STRAMBA-BADIALE (M), SEGANTINI (A), et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med*. 1998, 338 : 1709-1714.
- 58 : WENNERGREN (G), ALM (B), OYEN (N), et al. Irgens LM , on behalf of the Nordic Epidemiological SIDS Study : the decline in the incidence of SIDS in Scandinavia and its relation to risk-intervention campaigns. *Acta Paediatr*, 1997, 86 : 963-968.
- 59 : LEE (NN), CHAN (YF), DAVIES (DP), LAU (E), YIP (DC). Sudden infant death syndrome in Hong Kong : confirmation of low incidence. *Br Med J*, 1989, 278 : 721.
- 60 : ORENSTEIN (SR), MITCHELL (AA), WARD (SD). Concerning the American Academy of Pediatrics recommendation on sleep position for infants. *Pediatrics*, 1993, 91 : 497-499.

63 : NELSON (EAS), TAYLOR (BJ), WEATHERALL (IL). Sleeping position and infant bedding may predispose to hyperthermia and the sudden infant death syndrome. *Lancet*, 1989, 1 : 199-201.

61 : PANIGRAHY (A), FILIANO (JJ), SLEEPER (LA), et al. Decreased kainate binding in the arcuate nucleus of the sudden infant death syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1997, 56 : 1253- 1261.

62 : KEMP (JS), KOWLASKI (RM), BURCH (PM), GRAHAM (MA), THACH (BT). Unintentional suffocation by rebreathing : a death scene and physiological investigation of a possible cause of sudden infant death. *J Pediatr*, 1993, 122 : 874-880.

62 : KEMP (JS), KOWLASKI (RM), BURCH (PM), GRAHAM (MA), THACH (BT). Unintentional suffocation by rebreathing : a death scene and physiological investigation of a possible cause of sudden infant death. *J Pediatr*, 1993, 122 : 874-880.

64 : JEFFREY (HE), MEGEVAND (A), PAGE (M). Why the prone position is a risk factor for sudden infant death syndrome. *Pediatrics*, 1999, 104 : 263-269.

65 : SCHILTER (B), LE COULTRE (C), BELLI (D.C). Gastro-oesophageal reflux in children: comparison of different durations, positions and sleep-awake periods of pH monitoring in the same patient. *Eur J Pediatr*, 1993, 152 : 880-883.

66 : Working Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1992, 14 : 467-471.

67 : ORENSTEIN (SR.), MAGILL (H.L.), BROOKS (P.). Thickening of infants feeding for therapy of gastroesophageal reflux. *J Pediatr*, 1987; 110 : 181-186.

68 : VANDENPLAS (Y.), SACRE (L.). Gastro-oesophageal reflux in infants. Evaluation of treatment by pH monitoring. *Eur J Pediatr*, 1987; 146 : 504-507.

69 : VANDENPLAS (Y.), HARCHIMI-IDRISSI (S.), CASTEELS (A.) et al. A clinical trial with an "anti-regurgitation" formula. *Eur J Pediatr*, 1994; 153 : 419-423.

70 : MEYERS (WF.), HERBST (J.J.). Effectiveness of positioning therapy for gastroesophageal reflux. *Pediatrics*, 1982; 69 : 768-772.

72 : WENZL (TG), SCHENKE (S), PESCHGENS (T), SILNY (J), HEINMANN (G), SKOPNIK (H). Association of apnea and nonacid gastroesophageal reflux in infants : investigations with the intraluminal impedance technique. *Pediatr Pulmonol*, 2001, 31 : 144-149.

73 : WALSH (JK.), FARRELL (MK.), KEENAN (WJ.) et al. Gastroesophageal reflux in infants: relation to apnea. *J Pediatr*, 1981; 99 : 197-201.

74 : ROSEN (C.L.), FROST (J.D.) et HARRISON (G..M.). Infant apnea: polygraphic studies and follow up monitoring. *Pediatrics*, 1983; 71 : 731-736.

75 : SKOPNIK (H), SILNY (J), HEIBER (O), SCHULZ (J), RAU (G), HEIMANN (G). Gastroesophageal reflux in infants : evaluation of a new intraluminal impedance technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1996, 23 : 591-598.

76 : WENZL (TG), SILNY (J), SCHENKE (S), PESCHGENS (T), HEINMANN (G), SKOPNIK (H). Gastroesophageal reflux and respiratory phenomena in infants : status of the intraluminal impedance technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1999, 28 : 423-428.

77 : SCHINDLBECK (N.E.), HEINRICH (CH.), KONIG (A.), DENDORFER (A.), PACE (F.) and MULLER-LISSNER (S.A.). Optimal thresholds, sensitivity, and specificity of long-term pH-metry for the detection of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*, 1987; 93 : 85-90.

78 : VANDENPLAS (Y), SACRE-SMITS (L). Continuous 24-hour esophageal pH monitoring in 285 asymptomatic infants 0-15 months old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1987, 6 : 220-224.

79 : LEVY (J), HAYES (C), KERN (J), et al. Does cisapride influence cardiac rhythm ? Results of US multicenter, double-blind, placebo controlled pediatric study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000, 31 (suppl 2) : S100.

81 : CUCCHIARA (S.), MINELLA (R.), CAMPANOZZI (A.), SALVIA (G.), BORRELLI (O.), CICCIMARRA (E.) et al. Effects of omeprazole on mechanisms of gastroesophageal reflux in childhood. *Dig Dis Sci*, 1997, 42 : 293-299.

82 : TREEM (WR.), DAVIS (PM.), HYAMS (JS.). Gastroesophageal reflux in the older child : presentation, response to treatment and long-term follow-up. *Clin Pediatr*, 1991, 30 : 435-440.

83 : BAILEY (D.J.), ANDRES (J.M.), DANEK (G.D.) and PINEIRO-CARRERO (V.M). Lack of efficacy of thickened feeding as treatment for gastroesophageal reflux . *J Pediatr*, 1987, 110 : 187-189.

84 : KLINKENBERG-KNOL (EC), NELIS (F), DENT (J), et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology*. 2000, 118 : 661-669.

85 : VANDENPLAS (Y), GOYVAERTS (H), HELVEN (R), SACRE (L). Gastroesophageal reflux as assessed by 24-hour pH monitoring, in 509 healthy infants screened for SIDS-risk. *Pediatrics*. 1991, 88 : 834-840.