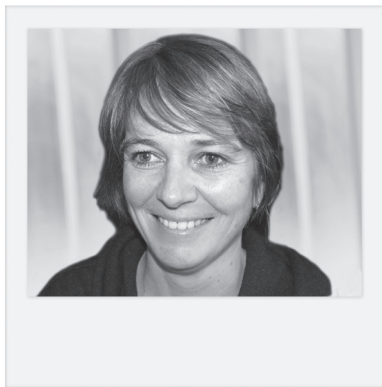


## LE DOSSIER

## Nos habitudes remises en cause

# Doit-on abandonner la prescription des IPP dans le RGO du nourrisson ?

**RÉSUMÉ :** Depuis plus de dix ans, la prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) chez le nourrisson a considérablement augmenté. L'absence de traitement prokinétique efficace actuellement est probablement responsable de ce phénomène, mais il semble surtout nécessaire de cibler les indications de ce traitement, le reflux gastro-œsophagien du nourrisson étant principalement physiologique. Aussi, depuis quelques années, de nombreux travaux étudient l'efficacité des traitements par IPP, ce qui a ainsi conduit les sociétés européennes et américaines de gastro-entérologie pédiatrique à établir des recommandations en 2008. De manière générale, l'indication principale d'un traitement par IPP chez le nourrisson est limitée à l'œsophagite ulcérée confirmée par endoscopie. Un traitement empirique par IPP est le plus souvent déconseillé.



→ **K. GARCETTE**  
Service de Pédiatrie,  
Hôpital Trousseau,  
PARIS.

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont actuellement largement prescrits chez l'adulte et l'enfant. L'inefficacité des prokinétiques et la rareté des effets secondaires décrits jusqu'alors chez l'adulte ont conduit à une multiplication par 11 du nombre de nouvelles prescriptions chez l'enfant de moins de 1 an aux États-Unis entre 2002 et 2009 [1]. 50 % des enfants commencent leur traitement avant 4 mois.

## Les indications

Devant ces données, il semble donc nécessaire de s'interroger sur les indications de ces traitements chez le nourrisson afin de mieux cibler leur utilisation et de limiter leur prescription, ceci pour diminuer leur coût, mais aussi parce que la question de leur innocuité à moyen et long termes risque de se poser de plus en plus, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, où depuis quelques années de nouveaux effets secondaires ont été notés dans différentes publications.

En France, seulement deux IPP ont l'AMM chez l'enfant : l'oméprazole et

l'esoméprazole à partir de l'âge de 1 an. Cependant, même en l'absence d'AMM, leur utilisation avant l'âge de 1 an peut toutefois être tolérée, selon les recommandations de l'Afssaps en 2008 [2].

L'AMM concerne le traitement de l'œsophagite érosive confirmée par une endoscopie et le reflux gastro-œsophagien symptomatique.

L'indication du traitement dans l'œsophagite érosive/ulcérée confirmée par endoscopie reste indiscutable.

En revanche, comme les Anglo-Saxons le font, il est effectivement nécessaire de différencier ce **reflux gastro-œsophagien physiologique** (*gastroesophageal reflux*, GER) du **reflux gastro-œsophagien symptomatique ou pathologique** (*gastroesophageal reflux disease*, GERD), clairement défini comme un reflux responsable de symptômes et/ou complications.

Chez le nourrisson, en dehors de certaines situations où le reflux pathologique est plus fréquent (atrésie de l'œsophage, troubles neurologiques/encéphalopathie, hernie diaphragmatique, mucovis-

## LE DOSSIER

# Nos habitudes remises en cause

cidose), le reflux gastro-œsophagien est tout d'abord un phénomène physiologique, puisque les régurgitations sont fréquentes (50 % < 3 mois, 67 % à 4 mois, 5 % à 10-12 mois) [3], moins souvent acides par rapport à celles de l'adulte, n'ayant pas de retentissement sur la croissance et d'évolution spontanément favorable avec une amélioration clinique vers 12-18 mois. Les IPP n'ont alors aucune indication et il convient en premier lieu de rassurer les parents. Cependant, ces régurgitations sont souvent mal vécues.

### Symptômes, signes cliniques et complications

Plusieurs problèmes se posent chez le nourrisson dans le diagnostic de reflux pathologique ou symptomatique :

>>> Les symptômes, signes cliniques ou complications pouvant s'associer au reflux, sont pour la plupart aspécifiques (*tableau I*).

#### Signes associés ou pouvant faire suspecter un RGO pathologique

- Régurgitations fréquentes et/ou vomissements
- Mauvaise croissance pondérale
- Pleurs/irritabilité
- Difficultés alimentaires/refus alimentaire
- Douleurs épigastriques/pyrosis
- Dysphagie
- Hématémèse
- Wheezing/asthme
- Toux
- Stridor/laryngomalacie
- Dysphonie
- Inflammation laryngée et/ou pharyngée
- Pneumopathies récurrentes
- Erosions dentaires
- Apnées
- Malaises
- Opisthotonos et syndrome de Sandifer

TABLEAU I.

>>> De nombreux symptômes sont d'interprétation difficile, compte tenu de l'âge (ex. : pleurs et douleurs), et la subjectivité parentale prend une place importante dans cette interprétation.

Les symptômes le plus souvent associés et pour lesquels sont largement prescrits les IPP sont les **pleurs, l'irritabilité, les troubles du sommeil et les difficultés alimentaires**. Or ils sont fréquents à cet âge, et il n'est pas démontré que ces symptômes peuvent être systématiquement en rapport avec un reflux pathologique. Ils sont en revanche source d'anxiété, de fatigue parentale avec des conséquences sur le lien mère-enfant, d'où la pression parentale envers les médecins.

Un certain nombre d'études démontre qu'il n'existe aucun signe clinique prédictif de RGO pathologique chez le nourrisson.

Heine (2006), sur une population de 151 enfants de moins de 9 mois présentant des pleurs excessifs et/ou une agitation importante, ne retrouve aucune corrélation entre le nombre de reflux ou l'index de reflux de la pHmétrie et la durée des pleurs. Il met en évidence qu'en l'absence de régurgitations fréquentes (> 5 par jour) et de difficultés alimentaires, un reflux pathologique est peu vraisemblable (valeur prédictive négative 87 à 90 %). L'opisthotonos a une très faible spécificité de 45 % [4].

De même, l'utilisation d'un score clinique à partir d'un questionnaire auprès des parents sur les différents symptômes constatés (nombre et volume des rejets, pleurs, rots, apnées, cyanoses, toux, hoquets, troubles du transit, antécédents familiaux...) sur 200 enfants montre également une mauvaise corrélation entre les symptômes cliniques, les données de la pHmétrie et l'endoscopie tant en termes de diagnostic de reflux, d'œsophagite, que de sévérité du reflux. Un score clinique élevé ne semble pas être un indicateur de reflux pathologique ou d'œsophagite [5].

Le diagnostic d'œsophagite est souvent suspecté devant des difficultés alimentaires et pleurs pendant les repas, d'où la prescription empirique d'IPP. Or ces pleurs peuvent également être en rapport avec une distension de l'œsophage ou de l'estomac par le bol alimentaire. De même, des pleurs lors de régurgitations peuvent être liés à la distension de l'œsophage par le reflux non acide [6]. Il faut rappeler que selon les recommandations du Groupe francophone d'hépatogastroentérologie et nutrition pédiatriques, les pleurs ne constituent pas une indication à une fibroscopie [7].

### Efficacité des traitements par IPP

En ce qui concerne l'efficacité des traitements par IPP, chez des enfants suspects de RGO pathologique devant des pleurs excessifs, une large étude randomisée contrôlée sur 162 nourrissons comparant le lansoprazole versus placebo montre une efficacité comparable de 54 %. En revanche, il y a eu plus d'effets secondaires dans le groupe traité par lansoprazole [8]. Des résultats similaires ont été trouvés dans une étude avec l'oméprazole, mais avec une population plus petite [9].

Une étude plus récente (2012) portant sur 98 patients étudiant l'efficacité de l'ésoméprazole versus placebo ne met pas en évidence de différences significatives. Une tendance vers l'amélioration en début de traitement est observée chez les enfants symptomatiques ayant des pleurs excessifs associés à des régurgitations importantes en volume mais sans confirmation du reflux par pHmétrie [10].

Aussi, les sociétés savantes EPSGHAN/NAPSGHAN déconseillent un traitement empirique par IPP pour les pleurs, l'irritabilité ou les troubles du sommeil chez le nourrisson. Cependant, en l'absence d'amélioration dans le temps, et malgré une réassurance et guidance parentales, des investigations à la recherche d'un

reflux gastro-œsophagien peuvent être effectuées. La pHmétrie reste le seul examen de référence pour le diagnostic de reflux gastro-œsophagien acide. Cependant, si l'examen est refusé, jugé trop agressif, un traitement empirique limité à deux semaines peut être discuté tout en considérant qu'il existe un risque potentiel en raison des effets secondaires et que l'amélioration clinique pouvant être constatée peut être due à l'évolution naturelle ou à l'effet placebo. Le rapport risque/bénéfice de cette démarche reste donc incertain [11].

Les autres symptômes pour lesquels les IPP sont largement utilisés chez le nourrisson sont **l'asthme et les broncho-pneumopathies, la laryngomalacie/stridor, les infections ORL à répétition, les apnées et malaises.**

Pour l'asthme, les différentes études et données de la littérature actuelles ne permettent pas de recommander un traitement empirique par IPP. En effet, il semble clair et démontré qu'il existe un lien entre asthme et RGO avec une prévalence de RGO plus importante chez ces patients. Cependant, les études d'efficacité thérapeutique par IPP sur l'asthme ne sont pas concluantes et restent contradictoires. En 2005, Stordal ne montre aucune différence d'efficacité d'un traitement par oméprazole versus placebo chez 38 enfants asthmatiques ayant un reflux acide confirmé par pHmétrie [12]. Aussi, le traitement par IPP doit être prescrit uniquement s'il s'agit d'un asthme sévère réfractaire au traitement et après confirmation du reflux acide par un examen pHmétrique [11-13].

De même, nombreuses sont les prescriptions d'IPP dans les pathologies ORL telles que les otites à répétition, la laryngomalacie, d'autant plus s'il existe des lésions à l'examen laryngoscopique. Or la sensibilité et spécificité de ces lésions sont reconnues comme faibles. De même, d'après les dernières études et méta-analyses tant chez

l'adulte que chez l'enfant, même si la coexistence d'un reflux avec ces pathologies existe, le lien de cause à effet est à démontrer et l'efficacité des traitements est là encore non concluante [11, 14, 15].

Pour les apnées et malaises, les conclusions sont similaires. Le lien de cause à effet entre RGO et apnées/malaises ne peut être établi en l'absence de coexistence temporelle démontrée. Quand celle-ci est suspectée ou si les symptômes récidivent, des explorations sont justifiées (pHmétrie/impédancemétrie ± endoscopie) [11].

**En ce qui concerne la tolérance des IPP**, s'ils sont considérés comme bien tolérés à court terme avec peu d'effets secondaires, souvent modérés et transitoires (céphalées, diarrhées, constipations, nausées, irritabilités, rashes cutanés), la tolérance à long terme n'est pas connue, d'autant moins que les études pédiatriques sont peu nombreuses, souvent isolées, se présentant comme des cas témoins et non exemptes de biais.

De plus, les données de la littérature pédiatrique et surtout adulte rapportent depuis quelques années un certain nombre d'effets secondaires qui, même si certains sont encore à démontrer, doivent nous conduire à nous interroger sur la parfaite innocuité de ce traitement chez l'enfant en l'absence d'études significatives : gastro-entérites (augmentation de 27 % dans une étude pédiatrique), augmentation du risque relatif d'infections à *Salmonella* et *Campylobacter*, infections à *Clostridium*, pullulation microbienne, pneumonies (augmentation de 8 % dans une étude pédiatrique), fracture osseuse, hypomagnésémie, néphrite interstitielle, gastrite atrophique (cancérisation?)... [16, 17]. Certains travaux notamment, chez l'animal, suggèrent également que l'inhibition de la sécrétion acide pourrait favoriser la survenue d'allergie alimentaire [18].

## Conclusion

Devant l'absence de données scientifiques suffisantes tant au niveau de leur efficacité dans un grand nombre d'indications que de leur tolérance, les IPP ont toujours leur place dans le traitement du RGO pathologique du nourrisson, mais les indications doivent rester limitées. En cas de doute sur un reflux gastro-œsophagien pathologique, un traitement empirique n'est pas recommandé et des explorations à visée diagnostique sont justifiées. L'importante anxiété parentale vis-à-vis du reflux gastro-œsophagien du nourrisson peut cependant conduire à un traitement empirique de deux semaines qui, en cas d'efficacité, doit rester de courte durée.

## Bibliographie

1. SDI vector ONE: national [database online]. Years 2002-2009. Updates March 2010. Accessed March 2010.
2. Afssaps: guide d'utilisation des IPP chez l'enfant en 2008.
3. NELSON SP, CHEN EH, SYRIAR SM *et al.* Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux in infancy. *Arch Pediatr Adolesc Med Co*, 1997; 151: 569-572.
4. HEINE RG, JORDAN B, LUBITZ L *et al.* Clinical predictors of pathological gastro-oesophageal reflux in infants with persistent distress. *J Paediatr Child Health*, 2006; 42: 134-139.
5. SALVATORE S, HAUSER B, VANDERMAEKELE K *et al.* Gastroesophageal reflux disease in infants: how much is predictable with questionnaires, pHmetry, endoscopy and histology? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005; 40: 210-215.
6. ORENSTEIN SR. Crying in infant GERD: acid or volume? heartburn ou dyspepsia? *Curr Gastroenterol Rep*, 2008; 10: 433-436.
7. MOUGENOT JF, FAURE C, OLIVES JP et le groupe de lecture du GFHGNP. Fiches de recommandations du Groupe francophone d'hépatologie, gastro-entérologie et nutrition pédiatrique. Indications actuelles de l'endoscopie digestive pédiatrique. *Arch Pediatr*, 2002; 942-944.
8. ORENSTEIN SR, HASSAL E, FURMAGA-JABLONSKA W *et al.* Multicenter, double-blind, randomized, placebo – controlled trial assessing efficacy and safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *J Pediatrics*, 2009; 154: 514-520.
9. MOORE DJ, TAO BS, LINES DR *et al.* Double-blind placebo-controlled trial of omeprazole

## LE DOSSIER

## Nos habitudes remises en cause

- in irritable infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatrics*, 2003; 143: 219-223.
10. WINTER H, GUNASEKARAN T, TOLIA V *et al.* Esomeprazole for the treatment of GERD in infants Ages 1-11 months. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012; 55: 14-20.
  11. VANDENPLAS Y, RUDOLPH C, DILORENZO C *et al.*; Pediatric Gastroesophageal reflux Clinical Practice Guidelines: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (EPSGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009; 49: 498-547.
  12. STORDAL K, JOHANNESDOTTIR GB, BENTSEN BS *et al.* acid suppression does not change respiratory symptom in children with asthma and gastro-oesophageal reflux disease. *Arch Dis Child*, 2005; 90: 956-950
  13. BLAKE K, TEAGUE WG. Gastroesophageal reflux disease and childhood asthma. *Curr Opin Pulm Med*, 2013; 19: 24-29.
  14. MIURA MS, MASCARO M, ROSENFELD RM. Association between otitis media and gastroesophageal reflux: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012; 146: 345-352.
  15. HARTL T, CHADHA NK. A systematic review of laryngomalacia and acid reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012; 147: 619-626.
  16. CANANI RB, CIRILLO P, ROGGERO P *et al.* Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastro enteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics* 2006; 117: 817-820.
  17. BOURNE C, CHARPIAT B, CHARHON N *et al.* Effets indésirables émergents des inhibiteurs de la pompe à protons. *Presse Med*, 2013; 42: e53-62.
  18. PALI-SCHOLL I, JENSEN-JAROLIM E. Anti-acid medication as a risk factor for food allergy. *Allergy*, 2011; 66: 469-477.

---

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.