



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Evaluation des pratiques concernant le reflux gastro-œsophagien chez
les enfants atteints de mucoviscidose :
Etude monocentrique sur la prescription des inhibiteurs de la pompe à
protons et les examens de diagnostic au CHRU de Lille.**

Présentée et soutenue publiquement le 17/10/2014 à 16H
Au Pôle Recherche

Par Stéphanie LEJEUNE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Dominique TURCK
Praticien Hospitalier – Professeur des Universités

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Benoît WALLAERT
Praticien Hospitalier – Professeur des Universités

Monsieur le Professeur Frédéric GOTTRAND
Praticien Hospitalier – Professeur des Universités

Directrice de Thèse :

Madame le Docteur Caroline THUMERELLE
Praticien Hospitalier

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

RGO	Reflux gastro-œsophagien
CF	Suivi pour mucoviscidose ("cystic fibrosis")
Anti-H2	Inhibiteur des récepteurs H2 à l'histamine
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé
IPE	Insuffisance pancréatique exocrine
CRCM	Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose
CHRU	Centre Hospitalier Régional et Universitaire
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
TOGD	Transit œso-gastro-duodéal
IMC	Indice de masse corporelle
ECBC	Examen cyto bactériologique des crachats
VEMS	Volume expiratoire maximal seconde
FOGD	Fibroscopie œso-gastro-duodénale
CERIM	Centre d'Etudes et de Recherche en Informatique Médicale
SARM	<i>Staphylococcus aureus résistant à la méticilline</i>
SASM	<i>Staphylococcus aureus sensible à la méticilline</i>
SIO	Sphincter inférieur de l'œsophage
DEM 25-75	Débit expiratoire maximal médian entre 25 et 75 % de la capacité vitale forcée
DEM 50	Débit expiratoire maximal à 50 % de la capacité vitale forcée

TABLE DES MATIERES

RESUME	14
INTRODUCTION	16
1. Contexte scientifique	16
2. Problématique et objectifs de notre étude	17
MATERIELS ET METHODES	18
1. Sélection de la population	18
2. Aspects règlementaires	18
3. Mesure des variables	18
4. Analyse des données	23
5. Stratégie d'analyse	24
RESULTATS	25
1. Population étudiée.....	25
2. Caractéristiques de la population	26
3. Caractéristiques des patients du groupe Nissen.....	28
4. Groupe des patients traités par IPP (Groupe IPP)	28
5. Comparaison des groupes IPP et sans IPP	33
DISCUSSION	38
1. Le RGO dans la mucoviscidose	39
2. IPP et IPE non contrôlée	41
3. Suivi sous traitement par IPP	42
4. La chirurgie anti-RGO	44
5. Evolution sous traitement par IPP.....	45
CONCLUSION	47
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	48
ANNEXES	52

RESUME

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est fréquent dans la mucoviscidose. Il peut aggraver le pronostic respiratoire et nutritionnel.

Objectifs : Evaluer les pratiques de prescription des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) chez les enfants atteints de mucoviscidose, suivis au CHRU de Lille.

Méthode : Etude observationnelle rétrospective monocentrique. Tous les enfants suivis pour mucoviscidose âgés de 6 mois à 18 ans en mai 2014 étaient inclus. Nous relevions : les données anamnestiques, phénotypiques et génétiques – les statuts nutritionnel (IMC : indice de masse corporelle) et respiratoire (VEMS : Volume expiratoire maximal seconde) - les traitements par IPP en cours ou passés, les motifs et modalités de prescription – les antécédents de chirurgie anti-RGO – les explorations du RGO. Dans le groupe sous IPP (groupe IPP), l'évolution nutritionnelle et respiratoire à un an de traitement était évaluée. Le groupe IPP était comparé aux autres patients.

Résultats : 149 enfants étaient inclus. Six enfants avaient bénéficié d'une chirurgie. Le groupe IPP comprenait 56 enfants (38%), mais 60% des enfants avaient eu un IPP au cours de leur vie. La posologie médiane était de 1,1 mg/kg [0,4 - 2] et la durée médiane de traitement de 3,7 ans [0 - 16]. Les motifs de prescription étaient : des signes cliniques de RGO (43%) ou d'œsophagite (20%), une insuffisance pancréatique non contrôlée (23%), des exacerbations fréquentes (77%), ou une association (38%). Une pHmétrie avant traitement avait été réalisée chez

46% des enfants et une fibroscopie digestive chez 21%. Après traitement, 39% avaient une pHmétrie de contrôle. L'évolution à un an d'IPP était une augmentation de l'IMC médian (Z-score de -1 [-3,7 – 3,5] à -0,85 [-4,9 – 1,5], $p < 0,05$) et l'absence d'évolution significative du VEMS. La comparaison du groupe IPP avec les autres patients était en faveur d'une atteinte plus sévère de mucoviscidose avec : plus de mutations de classe I et II ($p < 10^{-2}$), d'insuffisance pancréatique (100% versus 59%, $p < 10^{-3}$), d'antécédents d'iléus méconial (36% versus 14%, $p < 10^{-2}$), d'atteinte broncho-pulmonaire (100% versus 89%, $p < 10^{-2}$) et une moins bonne évolution de l'IMC dans le temps ($p = 0,02$). L'âge était significativement différent, avec une plus grande proportion d'enfants de moins de 2 ans et de plus de 10 ans dans le groupe IPP ($p < 0,05$).

Conclusion : Nous confirmons la prescription fréquente et de façon prolongée d'IPP dans cette population, notamment dans les formes plus sévères.

INTRODUCTION

1. Contexte scientifique

La mucoviscidose est une des maladies génétiques les plus fréquentes en France. Maladie autosomique récessive par mutation du gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), son dépistage en période néonatale est systématique depuis 2002. Les manifestations principales concernent l'appareil respiratoire, atteinte qui conditionne le pronostic vital, mais également l'appareil digestif, notamment à l'âge pédiatrique où il peut être le mode de révélation préférentiel.

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est une pathologie fréquente chez l'enfant atteint de mucoviscidose (CF : "cystic fibrosis"). Son évolution est indépendante de l'existence d'une atteinte respiratoire [1]. Cependant, il peut être à l'origine de signes fonctionnels respiratoires et peut aggraver le pronostic respiratoire. Il peut également être à l'origine de complications nutritionnelles [2].

Les modalités du diagnostic et de la prise en charge du RGO dans la population générale pédiatrique ont fait l'objet de consensus internationaux [3]. Les traitements anti-sécrétoires : les inhibiteurs des récepteurs H2 à l'histamine (anti-H2) et surtout les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont les principales molécules utilisées. En cas d'échec du traitement médicamenteux, il peut être envisagé un traitement chirurgical par fundoplicature selon la technique de Nissen. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (AFSSAPS) a publié en 2008 des recommandations concernant l'utilisation des IPP chez l'enfant [4]. Par ailleurs, plusieurs études sont en faveur d'une efficacité des IPP dans l'absorption des graisses chez les patients ayant une insuffisance pancréatique exocrine (IPE) [5].

Le Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) de Lille est l'un des 49 centres de soins français [6]. Le Nord-Pas de Calais est une des régions où la mucoviscidose est la plus fréquente. Ainsi, des causes géographiques et socio-économiques (consanguinité, pluriparité) sont à l'origine d'une prévalence de la maladie entre 11 et 15/100 000 habitants (Annexe 1). Malgré l'amélioration des soins au cours des dernières années et la part croissante des patients adultes, la population pédiatrique constitue plus de la moitié des patients. Notre centre prend en charge environ 2,5 % des malades en France.

2. Problématique et objectifs de notre étude

La prise en charge du RGO dans la mucoviscidose de l'enfant n'a jamais fait l'objet de recommandations spécifiques. Sur le plan diagnostique, peu d'équipes se sont intéressées aux symptômes cliniques et à la prescription des examens complémentaires dans cette indication. Sur le plan thérapeutique, nous disposons de peu de travaux étudiant l'efficacité des anti-sécrétoires gastriques et en particulier des IPP dans le RGO. Notre étude avait donc pour objectif principal d'évaluer les pratiques de prescription des IPP chez les enfants CF en relevant les indications et la durée de traitement. Secondairement, nous évaluons si les caractéristiques des patients sous traitement étaient différentes des autres, sur le plan général, nutritionnel et respiratoire. Enfin, nous étudions si le traitement influençait le devenir respiratoire et nutritionnel.

MATERIELS ET METHODES

1. Sélection de la population

Notre étude était rétrospective observationnelle monocentrique menée au CRCM pédiatrique du Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Lille. Nous avons inclus tous les enfants vivants, âgés de 6 mois à 18 ans au 31/05/2014 pour lesquels au moins une mutation génétique à l'état hétérozygote pour le gène CFTR avait été identifiée. Les critères d'exclusion étaient : l'existence d'une comorbidité neurologique à type d'encéphalopathie, d'une chromosomopathie ou d'une transplantation pulmonaire.

2. Aspects réglementaires

Pour cette étude, un avis auprès de la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) était demandé.

3. Mesure des variables

31. Recueil des données

Les données étaient recueillies sur une fiche comprenant un numéro d'identification propre à chaque patient. La fiche de recueil utilisée était établie après relecture par 3 praticiens hospitaliers prenant en charge des enfants suivis pour mucoviscidose (Annexe 2). Les informations étaient obtenues par l'étude des dossiers médicaux et d'explorations fonctionnelles digestives. Afin d'avoir une meilleure exhaustivité des examens complémentaires réalisés, le logiciel informatique d'imagerie (PACS) sur lequel étaient répertoriés les transits œso-gastro-duodénaux (TOGD) et les radiographies de contrôle des pHmétries (contrôle de la

position œsophagienne de la sonde) était utilisé.

32. Définitions des variables

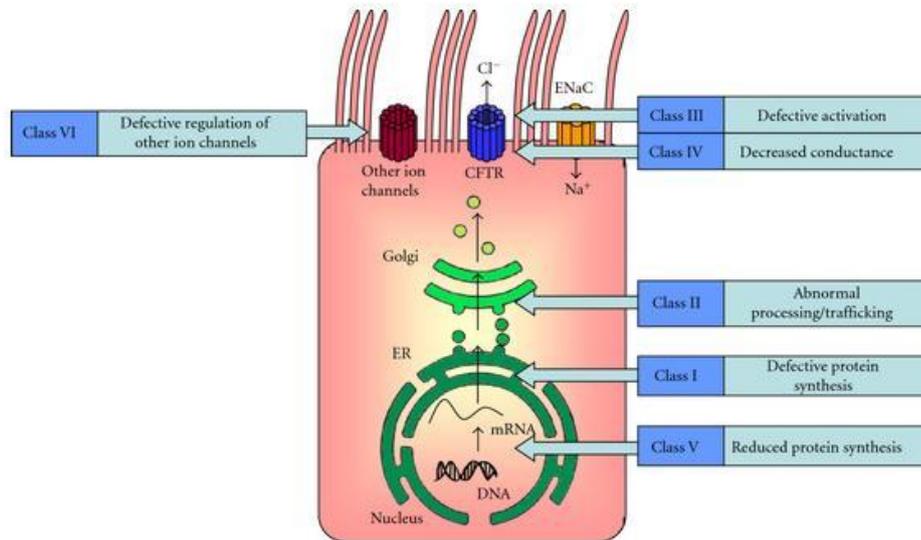
321. Données anamnestiques phénotypiques et génétiques

Nous relevions les données suivantes : âge au moment du recueil ; sexe ; âge au diagnostic de mucoviscidose ; conditions du diagnostic ; classe de la mutation génétique. Les conditions du diagnostic étaient réparties en : dépistage néonatal ; iléus méconial ; signes d'appel respiratoires et/ou signes d'appel digestifs. L'existence de cas familiaux était notée. Conformément à la classification actuelle, les mutations du gène CFTR étaient réparties en 6 classes en fonction du mécanisme moléculaire d'altération de la synthèse, du transport ou de la fonction de la protéine [7] (Figure 1).

322. Atteinte digestive de la mucoviscidose

Pour chaque patient, nous relevions s'il existait ou non : une IPE ; un antécédent d'iléus méconial ; une nutrition entérale ou parentérale en cours ; un antécédent de pancréatite aiguë ; un diabète traité (traitement oral ou insulinothérapie) ; une atteinte hépatique ; un antécédent de traitement par IPP ; un traitement en cours par IPP ou par anti-H2. Le statut nutritionnel actuel, à l'âge de 2 ans, 5 ans, 10 ans et 15 ans était noté. Les modalités de la nutrition entérale : sonde naso-gastrique, gastrostomie d'alimentation, sonde naso-duodénale ou gastro-jéjunostomie étaient relevées. Le diabète était défini par un traitement au long cours par insulinothérapie ou antidiabétiques oraux. L'atteinte hépatique était définie devant des perturbations biologiques et échographiques en faveur d'une cirrhose débutante et/ou en cas de traitement par acide ursodésoxycholique ou DELURSAN®. Le statut nutritionnel était évalué par l'indice de masse corporel (IMC). Celui-ci était exprimé

en Z-score pour le sexe et l'âge, calculé à partir de l'outil du Pr R. Hankard, établi à partir des normes françaises de MF. Rolland-Cachera [10].



Classe I : Absence de synthèse	Classe II : Blocage maturation	Classe III : Blocage régulation	Classe IV : Conductance altérée	Classe V : Synthèse réduite	Classe VI : Stabilité réduite
Pas de synthèse de la protéine (absence de transcription de l'ADN par mutation "non-sens")	Mauvaise construction de la protéine (destruction rapide)	Protéine en position membranaire mais absence d'ouverture ("Gating")	Mauvais fonctionnement du canal membranaire	Synthèse d'une protéine normale en quantité réduite	Synthèse d'une protéine normale instable, limitant le passage du chlore
G542X, R553X,...	F508del, N1303K,...	G551D,...	R117H,...	2789+5G->A ...	4326delTC,...
Fonction CFTR très altérée	Fonction CFTR très altérée	Fonction CFTR très altérée	Fonction CFTR peu altérée	Fonction CFTR peu altérée	Fonction CFTR peu altérée
Insuffisance pancréatique exocrine	Insuffisance pancréatique exocrine	Insuffisance pancréatique exocrine	Suffisance pancréatique	Suffisance pancréatique	Suffisance pancréatique

Figure 1 : Classes de mutations génétiques dans la mucoviscidose

D'après Reeves (Scientific World Journal 2012) [8]

Adapté d'Allen (Drugs Today 1999) [9]

323. Atteinte ORL et respiratoire de la mucoviscidose

Pour chaque patient, nous notions s'il existait une polypose naso-sinusienne ou un antécédent de chirurgie pour polypose au moment du recueil. L'atteinte respiratoire était définie par une toux chronique et/ou des signes de bronchopathie active. Celle-ci était notée en présence d'une symptomatologie respiratoire chronique associée à des exacerbations respiratoires nécessitant des antibiothérapies orales ou intraveineuses. Nous relevions à l'âge de 2 ans, 5 ans, 10 ans et 15 ans, le nombre d'exacerbations respiratoires ayant nécessité des cures antibiotiques intraveineuses ; le nombre d'hospitalisations sur l'année précédente pour exacerbations respiratoires ; les résultats de l'examen cytbactériologique des crachats (ECBC) et des sérologies pyocyaniques réalisés au cours du bilan annuel et le volume expiratoire maximal seconde (VEMS) du bilan annuel à partir de 5 ans. La sérologie pyocyanique était notée comme positive en cas de taux supérieur ou égal à 2 arcs. La mesure du VEMS était réalisée selon les critères de recommandations et était exprimée en pourcentages des normes théoriques pour l'âge et la taille de l'enfant [11].

324. Groupe ayant bénéficié d'une chirurgie anti-RGO (Groupe Nissen)

Pour chaque patient ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale par fundoplicature de Nissen, nous relevions : l'âge de l'intervention ; l'IMC avant la chirurgie et le VEMS pour les enfants âgés de plus de 5 ans. On notait la survenue ou non des complications post-opératoires suivantes : complications anesthésiques ; dumping syndrome ; sténose nécessitant une dilatation œsophagienne ; lâchage de montage justifiant d'une reprise chirurgicale.

325. Groupe des patients traités par IPP (Groupe IPP)

- Modalités du traitement

Pour chaque patient du groupe IPP, nous notions la molécule utilisée ; la posologie ; l'âge à l'initiation et la durée du traitement. La posologie était exprimée en milligrammes par kilogrammes (mg/kg) de poids corporel.

- Indications cliniques à la mise en route

Avant la mise en route du traitement, nous relevions la présence ou non des manifestations cliniques suivantes :

1. Signes cliniques digestifs de RGO comprenant : les signes patents de RGO (régurgitations fréquentes, pyrosis) et les signes d'œsophagite ou de gastrite (diminution de la prise alimentaire, inconfort, hématurie) ;
2. IPE difficile à contrôler, définie par la persistance d'une stéatorrhée malgré une supplémentation maximale par extraits pancréatiques gastro-protégés ;
3. Symptomatologie respiratoire : toux chronique résistant au traitement usuel, exacerbations fréquentes.

Nous notions s'il existait un traitement concomitant favorisant le RGO ou ses complications (corticostéroïdes généraux de longue durée).

- Examens paracliniques avant l'instauration

Avant l'instauration du traitement, on relevait la réalisation ou non des examens paracliniques suivants : pHmétrie œsophagienne de 24 heures ; fibroscopie œso-gastro-duodénale (FOGD) ; TOGD ; autre examen de diagnostic du RGO (impédancemétrie, manométrie). La pHmétrie œsophagienne n'était notée qu'en cas d'examen réalisé dans de bonnes conditions permettant une interprétation (absence d'évènement infectieux intercurrent, conditions d'alimentation et de sommeil habituelles, temps d'enregistrement minimal de 18 heures). Nous notions le résultat de son interprétation par un gastro-entérologue pédiatre sur la base des critères

suivants [3-12]:

1. Index de reflux (pourcentage du temps passé avec un pH œsophagien inférieur à 4) supérieur ou égal à 5 % ;
2. Nombre de reflux par heure supérieur à 2 ;
3. Nombre de reflux de plus de 5 minutes par 24 heures supérieur à 3 ;
4. Durée du reflux le plus long supérieure à 9,2 minutes.

L'index de reflux et la durée du reflux le plus long étaient relevés.

En FOGD, le diagnostic d'œsophagite était retenu en cas d'œsophagite macroscopique de grade I ou plus selon la classification de Savary Miller [13].

- Suivi des patients traités

La réalisation ou non d'une pHmétrie de contrôle sous traitement (pHmétrie double canal) était notée. Pour chaque enfant, nous recueillions avant la mise en route du traitement et un an après les informations suivantes : IMC ; nombre de cures antibiotiques intraveineuses ; nombre d'hospitalisations pour exacerbations ; VEMS pour les enfants âgés de 5 ans ou plus.

326. Examens paracliniques associés au RGO :

Pour l'ensemble des enfants, nous relevions la réalisation éventuelle au cours du suivi des examens complémentaires permettant de diagnostiquer ou suspecter un RGO : pHmétrie de 24 heures ; FOGD ; TOGD ; autre examen.

4. Analyse des données

L'analyse statistique était menée dans le Centre d'Etudes et de Recherche en Informatique Médicale (CERIM) du CHRU de Lille (Patrick Devos, Julien Labreuche). Les variables qualitatives étaient décrites par les effectifs et les pourcentages et les variables quantitatives par la moyenne, l'écart-type, la médiane et les extrêmes. La

normalité était vérifiée graphiquement et à l'aide du test de normalité de Shapiro-Wilk. Les comparaisons étaient réalisées lorsque les effectifs étaient supérieurs à 8. Les comparaisons intragroupes des mesures nutritionnelles et respiratoires étaient réalisées par un test *t* de Student apparié ou par un test des rangs signés de Wilcoxon en cas d'écart à la normalité de la différence. Les comparaisons intergroupes étaient réalisées par un test *t* de Student ou par un test U de Mann-Whitney en cas d'écart à la normalité pour les variables quantitatives et par un test du Chi-deux (ou par un test de Fisher exact) pour les variables qualitatives. Enfin, l'évolution au cours du temps était comparée entre les groupes traités et non traités par un modèle linéaire mixte. Les effets fixes étaient le temps, le groupe et l'interaction du groupe avec le temps, l'effet patient était considéré comme un effet aléatoire. Le niveau de signification des tests statistiques était fixé à $p < 0,05$. L'analyse statistique était réalisée à l'aide des logiciels SAS (SAS Institute, Cary, N.C. 25513 ; Version 9.3).

5. Stratégie d'analyse

Nous procédions en 4 étapes :

1. Description des caractéristiques générales de notre population d'étude ;
2. Description des enfants du groupe Nissen ;
3. Etude des conditions de diagnostic et de prise en charge du RGO dans le groupe IPP ;
4. Comparaison des populations traitées et non traitées par IPP, à l'exclusion des enfants ayant bénéficié d'une intervention de Nissen.

RESULTATS

1. Population étudiée

Le diagramme de flux des patients est représenté à la figure 2. Cent quarante-neuf enfants étaient inclus dans notre analyse. Trois enfants, suivis conjointement dans un autre centre n'étaient pas analysés pour données manquantes. Deux enfants ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire étaient exclus de notre étude. Aucun enfant n'était exclu pour comorbidité neurologique.

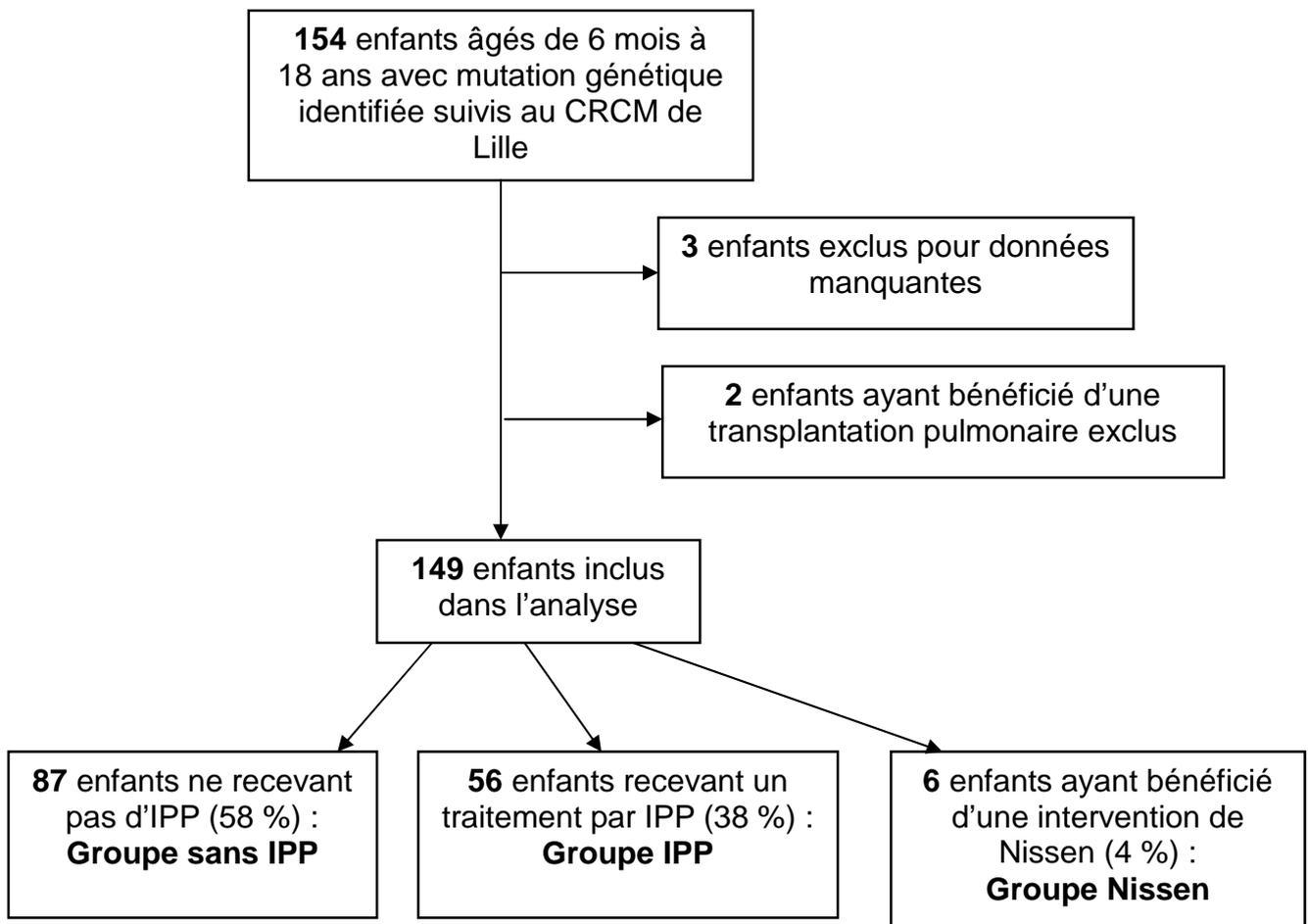


Figure 2 : Diagramme de flux des enfants suivis pour mucoviscidose à Lille

CRCM : Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose ; IPP : Inhibiteur de la pompe à protons.

2. Caractéristiques de la population

Les caractéristiques de la population figurent dans le tableau 1. Le sexe ratio (fille/garçon) était de 0,82. L'âge médian était de 8,5 ans [10 mois – 17,9 ans]. Les mutations génétiques étaient de classe II pour 70 % des patients, de classe I pour 18 %, d'autres types pour 7 %. Cinq pour-cent des mutations n'étaient pas classés. Le diagnostic était néonatal pour 113 patients (76 %), dont 69 dépistages néonataux (24 %) et 35 iléus méconiaux (24 %). Une IPE était notée chez 113 enfants (76 %), une atteinte hépatique chez 28 enfants (19 %), une polypose naso-sinusienne chez 31 enfants (23 %), une atteinte respiratoire chez 139 enfants (93 %) dont une bronchopathie active chez 95 enfants (64 %). L'IMC médian était de -0,4 [-3,6 – 4,6]. Dix enfants (7 %) recevaient une nutrition entérale gastrique, 2 par sonde nasogastrique et 8 par gastrostomie. Un enfant bénéficiait d'une nutrition parentérale. Le VEMS médian était à 104 % de la valeur théorique [69 – 150] à l'âge de 5 ans, 98 % [46 – 133] à l'âge de 10 ans, 86 % [35 – 127] à l'âge de 15 ans. Sur les 104 patients pour lesquels la donnée était disponible, 16 patients (15 %) avaient une sérologie pyocyanique positive. L'ECBC montrait la présence de *Pseudomonas aeruginosa* chez 17 enfants (11 %), de *Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM)* chez 9 enfants (6 %), d'autres pathogènes de la mucoviscidose (*Achromobacter xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*) chez 10 enfants (7 %).

Quatre-vingt-dix patients (60 %) avaient déjà reçu un traitement par IPP et 56 (38 %) étaient actuellement traités (groupe IPP). Aucun enfant ne recevait de traitement par anti-H2.

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population

Sexe ratio (filles/garçons)	n'=149	0,82
Age médian, [extrêmes]	n'=149	8,5 ans [10 mois – 17,9 ans]
6 mois - 24 mois, n (%)		8 (5)
> 2 ans - 5 ans, n (%)		33 (22)
> 5 ans - 10 ans, n (%)		48 (32)
> 10 ans - 15 ans, n (%)		37 (25)
> 15 ans, n (%)		23 (16)
Mutation, n (%)	n'=149	
Classe II		104 (70)
Classe I		27 (18)
Autres classes		10 (7)
Non-classées		8 (5)
Age au diagnostic, n (%)	n'=149	
Naissance		113 (76)
2 ans		18 (12)
> 2 ans		18 (12)
Conditions du diagnostic, n (%)	n'=149	
Dépistage néonatal		69 (46)
Iléus méconial		35 (24)
Cas familiaux		27 (18)
Signes d'appel respiratoires		23 (15)
Signes d'appel digestifs		20 (13)
Atteinte digestive :	n'=149	
Insuffisance pancréatique exocrine, n (%)		113 (76)
Antécédent de traitement par IPP, n (%)		90 (60)
Atteinte hépatique, n (%)		28 (19)
Diabète traité, n (%)		7 (5)
Antécédent de pancréatite aiguë, n (%)		3 (2)
Statut nutritionnel :		
IMC actuel, médiane [extrêmes]		-0,4 [-3,6 – 4,6]
Nutrition entérale en cours, n (%)		10 (7)
Nutrition parentérale en cours, n (%)		1 (1)
Polypose naso-sinusienne, n (%)	n'=132	31 (23)
Présence d'une atteinte respiratoire, n (%)	n'=149	139 (93)
Bronchopathie active		95 (64)
Toux chronique		25 (17)
VEMS (bilan annuel), médiane [extrêmes]		
VEMS à l'âge de 5 ans	n'=92	104 [69 – 150]
VEMS à l'âge de 10 ans	n'=63	98 [46 – 133]
VEMS à l'âge de 15 ans	n'=25	86 [35 – 127]
Sérologie pyocyannique positive, n (%)	n'=104	16 (15)
Résultats ECBC, n (%)		
SASM	n'=149	72 (48)
<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i>		44 (29)
Flore buco-pharyngée		35 (23)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		17 (11)
Autres pathogènes de la mucoviscidose		10 (7)
SARM		9 (6)

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons ; VEMS : Volume expiratoire maximale seconde (% théorique) ; IMC : Indice de Masse Corporel (Z-score) ; Extrêmes : valeur minimal et maximale observée ; ECBC : examen cyto bactériologique des crachats ; SASM et SARM : *Staphylococcus aureus* sensible et résistant à la méticilline ; *H. influenzae* : *Haemophilus influenzae* ; *S. pneumoniae* : *Streptococcus pneumoniae*.

3. Caractéristiques des patients du groupe Nissen

Six enfants avaient bénéficié d'une intervention de Nissen, 4 garçons et 2 filles. Tous avaient une mutation de type II (n=5) ou I (n=1) et avaient été diagnostiqués avant l'âge de 2 ans. Tous présentaient une IPE et une bronchopathie active. Une nutrition entérale était en cours chez 3 enfants, aucun ne bénéficiait d'une nutrition parentérale. Un patient présentait un diabète et une atteinte hépatique sévère. Aucun n'avait de polypose naso-sinusienne. L'intervention anti-RGO avait été réalisée à un âge médian de 7 ans 4 mois [6 mois – 14 ans]. Le Z-score de l'IMC médian avant intervention était de -1,0 [-2,7 - -0,1]. Le VEMS médian était de 75 % de la valeur théorique [66 – 93]. On notait la présence de *Pseudomonas aeruginosa* sur l'ECBC chez 3 enfants et la présence d'autres pathogènes chez 2 enfants. On observait des complications chez 5 des 6 enfants : dumping syndrome chez 2 enfants, nécessité d'une dilatation endoscopique pour sténose chez un enfant, deuxième intervention pour lâchage de montage pour 2 enfants. Aucun enfant n'avait présenté de complications anesthésiques. Une pHmétrie de contrôle au décours de l'intervention avait été réalisée chez 3 enfants, négative dans tous les cas. Deux enfants recevaient toujours un traitement par IPP.

4. Groupe des patients traités par IPP (Groupe IPP)

4.1. Caractéristiques du traitement

Cinquante-six enfants (38 %) recevaient un traitement par IPP, Esomeprazole pour 22 enfants (39 %), Omeprazole pour 34 enfants (61 %). La posologie médiane observée était de 1,1 mg/kg de poids corporel [0,4 - 2,0]. L'âge médian à l'initiation du traitement était de 29 mois [0 – 15,3 ans]. La durée médiane du traitement était de 3,7 ans [0 – 16 ans].

42. Indications cliniques à la mise en route

Les indications cliniques à la mise en route du traitement sont représentées dans la figure 3. A l'initiation du traitement, nous relevions : des signes digestifs de RGO chez 28 patients (50 %) dont un pyrosis ou des régurgitations chez 24 enfants (43 %) et/ou des signes d'œsophagite chez 11 enfants (20 %) ; une IPE difficile à contrôler chez 13 enfants (23 %) ; des exacerbations respiratoires fréquentes chez 43 enfants (77 %) ; une toux chronique chez 6 enfants (11 %) et une prescription concomitante de corticoïdes au long cours chez 1 enfant (2 %). Les signes respiratoires étaient isolés chez 18 enfants (32 %). Vingt-et-un enfants (38 %) recevaient un traitement par IPP en raison de l'association de signes digestifs (signes de RGO ou d'œsophagite) et respiratoires. Parmi les enfants présentant des signes cliniques de RGO, 4 (17 %) étaient âgés de moins de 2 ans, 6 (25 %) de 2 à 5 ans, 7 (29 %) de 5 à 10 ans, 4 (17 %) de 10 à 15 ans et 3 (12 %) de plus de 15 ans.

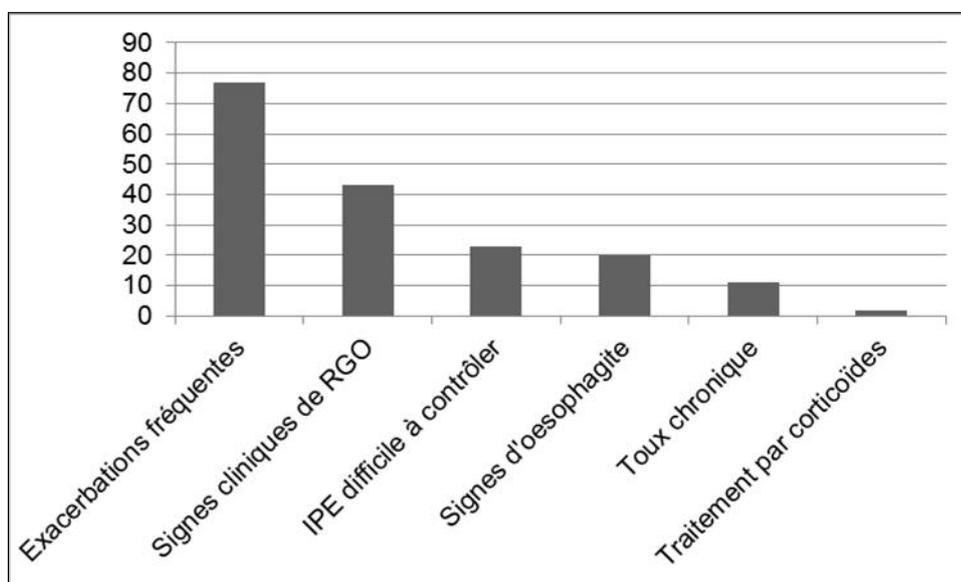


Figure 3 : Indications cliniques à la mise en route du traitement par IPP (%)

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons ; RGO : Reflux gastro-œsophagien ; IPE : Insuffisance pancréatique exocrine.

43. Examens paracliniques avant l'instauration

Vingt-six enfants (46 %) bénéficiaient d'une pHmétrie avant la mise en route du traitement. Leur âge moyen était de 10,8 ans (+- 4,6).

Ils avaient : des signes cliniques de RGO (50 % dont 27 % avec des signes évocateurs d'oesophagite), une IPE difficile à contrôler sans autre signe digestif (15 %) ou une bronchopathie active isolée (35 %).

L'examen était positif dans 77 % des cas. On observait un index de reflux positif dans 71 % des cas (médiane : 7,2 % [1 - 41]) et un reflux long dans 64 % (médiane : 23 minutes [2 - 102]). Les pHmétries positives selon l'indication se répartissaient en : 10/11 sur signes digestifs (91 %) ; 6/7 sur signes d'oesophagite (86 %) ; 8/9 sur bronchopathie isolée (89 %) ; 1/4 sur IPE non contrôlée sans signe digestif (25 %).

Pour les 30 enfants qui n'avaient pas bénéficié de pHmétrie, l'âge moyen était de 8,4 ans (+- 5,2), 5 (17 %) avaient moins de 2 ans, 5 (17 %) entre 2 et 5 ans, 7 (23 %) entre 5 et 10 ans, 9 (30 %) entre 10 et 15 ans, 4 (13 %) de plus de 15 ans.

Ils avaient : des signes cliniques de RGO (50 % dont 13 % avec des signes évocateurs d'oesophagite), une IPE difficile à contrôler sans autre signe digestif (20 %) ou une bronchopathie active isolée (30 %).

Sur les 18 patients ayant des signes respiratoires isolés, neuf enfants (50 %) n'avaient pas bénéficié de pHmétrie.

Une FOGD était réalisée chez 21 % des patients. Elle mettait en évidence une oesophagite macroscopique dans 67 % des cas. Un patient bénéficiait d'un TOGD. Aucun autre examen de diagnostic n'avait été réalisé chez les enfants recevant un traitement par IPP.

44. Suivi des patients traités

Le tableau 2 représente les examens au cours du suivi dans le groupe IPP. Vingt-deux enfants (39 %) bénéficiaient d'une pH-métrie de contrôle sous traitement au cours de leur suivi. Au total en incluant les pH-métries avant traitement et sous IPP, 37 enfants traités (66 %) bénéficiaient d'au moins une pH-métrie au cours de leur suivi (médiane : 1 [0 - 7]). Une FOGD était réalisée chez 34 % des enfants (médiane : 0 [0 – 11]). Un TOGD était réalisé chez 14 % des enfants traités.

Tableau 2 : Examens paracliniques avant traitement et au cours du suivi dans le groupe IPP

Examens avant la mise en route du traitement :		
pHmétrie sans traitement, n (%)	n'=56	26 (46)
pHmétrie positive	n'=26	20 (77)
Index de reflux > 5 %	n'=24	17 (71)
Reflux le plus long > 9,2 minutes	n'=22	14 (64)
FOGD, n (%)	n'=56	12 (21)
œsophagite macroscopique	n'=12	8 (67)
TOGD, n (%)	n'=56	1 (2)
RGO visualisé	n'=1	0 (0)
pHmétrie de contrôle sous traitement	n'=56	22 (39)
Examens au cours du suivi		
pHmétrie		37 (66)
FOGD		19 (34)
TOGD		8 (14)

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons ; RGO : reflux gastro-œsophagien ; IPE : insuffisance pancréatique exocrine ; FOGD : fibroscopie œso-gastro-duodénale ; TOGD : transit œso-gastro-duodéal.

45. Evolution nutritionnelle et respiratoire sous traitement

Le tableau 3 représente l'évolution du statut nutritionnel et de l'atteinte respiratoire à un an de l'introduction du traitement par IPP. Concernant le statut nutritionnel, on observait une augmentation du Z-score de l'IMC médian un an après l'introduction du traitement qui passait de -1,0 [-3,7 – 3,5] à -0,85 [-4,9 – 1,5] (p=0,045). Concernant l'atteinte respiratoire, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 périodes concernant le nombre de cures antibiotiques intraveineuses annuelles, le nombre d'hospitalisations pour exacerbations (plus élevé au décours de la mise en route du traitement). Il n'y avait pas de différence concernant le VEMS avant et après l'introduction du traitement.

Tableau 3 : Evolution nutritionnelle et respiratoire sous IPP

		Avant IPP	1 an après IPP	P
Age médian [Extrêmes] (an)		2,4 [0 – 15,3]	3,4 [1 – 16,3]	
Statut nutritionnel :				
IMC médian [Extrêmes]	n'=52	-1,0 [-3,7 – 3,5]	-0,85 [-4,9 – 1,5]	<0,05
Atteinte respiratoire :				
Médiane [extrêmes]				
Cures antibiotiques IV annuelles	n'=52	0 [0 – 3]	0 [0 – 4]	0,43
Hospitalisations pour exacerbations	n'=52	1 [0 – 3]	1 [0 – 6]	0,05
VEMS	n'=18	97 [35 – 138]	96 [46 – 133]	0,69

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons ; IMC : Indice de Masse Corporel (Z-score) ; Extrêmes : valeur minimal et maximale observée ; IV : intraveineuses ; VEMS : Volume expiratoire maximale seconde (% théorique).

5. Comparaison des groupes IPP et sans IPP

51. Caractéristiques générales

Les patients du groupe Nissen étaient exclus pour cette comparaison. Les caractéristiques générales des groupes IPP et sans IPP sont représentées dans le tableau 4. Il existait une différence significative entre les 2 groupes en termes de tranches d'âges avec une plus grande fréquence de prescription chez les enfants de moins de 2 ans et de plus de 10 ans ($p < 0,05$). Dans le groupe IPP, on observait : plus de mutations de classes I et II (90 % versus 80 %, $p < 10^{-2}$) ; d'IPE (100 % versus 59 %, $p < 10^{-2}$) ; d'antécédents d'iléus méconial (36 % versus 14 %, $p < 10^{-2}$) ; d'atteinte broncho-pulmonaire (100 % versus 89 %, $p < 10^{-2}$). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant l'atteinte hépatique et la présence d'une polypose naso-sinusienne. La figure 4 représente la répartition des résultats des ECBC dans les 2 populations. Les ECBC du groupe IPP étaient plus fréquemment positifs à *Pseudomonas aeruginosa* (16 % versus 6 %) et SARM (9 % versus 5 %).

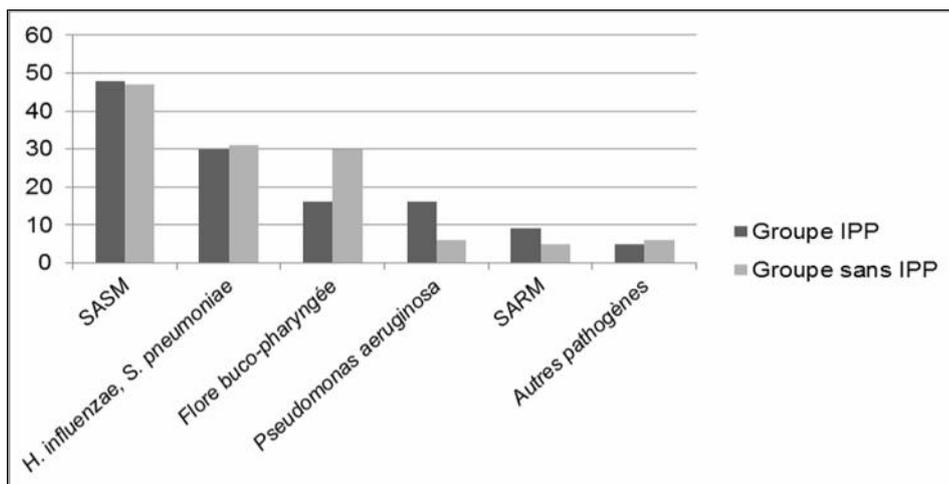


Figure 4 : Résultats des ECBC dans les groupes IPP et sans IPP (%)

ECBC : examen cyto bactériologique des crachats ; IPP : Inhibiteur de la pompe à protons ; SASM et SARM : *Staphylococcus aureus* sensible et résistant à la méticilline ; *H. influenzae* : *Haemophilus influenzae* ; *S. pneumoniae* : *Streptococcus pneumoniae*.

Tableau 4 : Caractéristiques générales des groupes IPP et sans IPP

		Groupe IPP (n=56)	Groupe sans IPP (n=87)	p
Sexe ratio filles/garçons	n'=143	1	0,74	0,38
Age médian [extrêmes]	n'=143	12 ans [10 mois – 17,2 ans]	11,5 ans [10 mois – 17,9 ans]	
6 mois - 24 mois, n (%)		5 (9)	3 (3)	0,04
> 2 ans - 5 ans, n (%)		9 (16)	22 (25)	
> 5 ans - 10 ans, n (%)		13 (23)	35 (40)	
> 10 ans - 15 ans, n (%)		19 (34)	16 (18)	
> 15 ans, n (%)		10 (18)	11 (13)	
Mutation de classe I ou II, n (%)	n'=143	55 (98)	70 (80)	<10 ⁻²
Diagnostic à la naissance, n (%)	n'=143	44 (79)	65 (75)	0,51
Atteinte digestive, n (%) :	n'=143			
IPE		56 (100)	51 (59)	<10 ⁻³
Iléus méconial		20 (36)	12 (14)	<10 ⁻²
Atteinte hépatique		14 (25)	13 (15)	0,13
Diabète		3 (5)	3 (3)	NR
Pancréatite aiguë		0 (0)	3 (3)	NR
Statut nutritionnel, n (%) :				
Nutrition entérale		6 (11)	1 (1)	NR
Nutrition parentérale		1 (2)	0 (0)	NR
Polypose naso-sinusienne, n (%)	n'=126	16 (31)	15 (20)	0,15
Atteinte broncho-pulmonaire, n (%)	n'=143	56 (100)	77 (89)	<10 ⁻²
Sérologie pyocyanique positive, n (%)		7 (13)	6 (7)	NR
Résultats ECBC, n (%)				
SASM		27 (48)	41 (47)	NR
<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i>		17 (30)	27 (31)	
Flore buco-pharyngée		9 (16)	26 (30)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		9 (16)	5 (6)	
SARM		5 (9)	4 (5)	
Autres pathogènes		3 (5)	5 (6)	

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons ; IPE : insuffisance pancréatique ; NR : non-réalisée ; ECBC : examen cyto bactériologique des crachats ; SASM et SARM : *Staphylococcus aureus* sensible et résistant à la métiline ; *H. influenzae* : *Haemophilus influenzae* ; *S. pneumoniae* : *Streptococcus pneumoniae*.

52. Examens complémentaires du RGO

Dans le groupe IPP, les enfants bénéficiaient de plus d'examens complémentaires du RGO que dans l'autre groupe. Il y avait significativement plus de pHmétries sans traitement (46 % versus 22 %, $p < 10^{-2}$), plus de pHmétries (66 % versus 34 %, $p < 10^{-3}$), de FOGD (34 % versus 12%, $p < 10^{-2}$) et de TOGD (14 % versus 3 %, $p = 0,02$) réalisés au cours du suivi dans ce groupe.

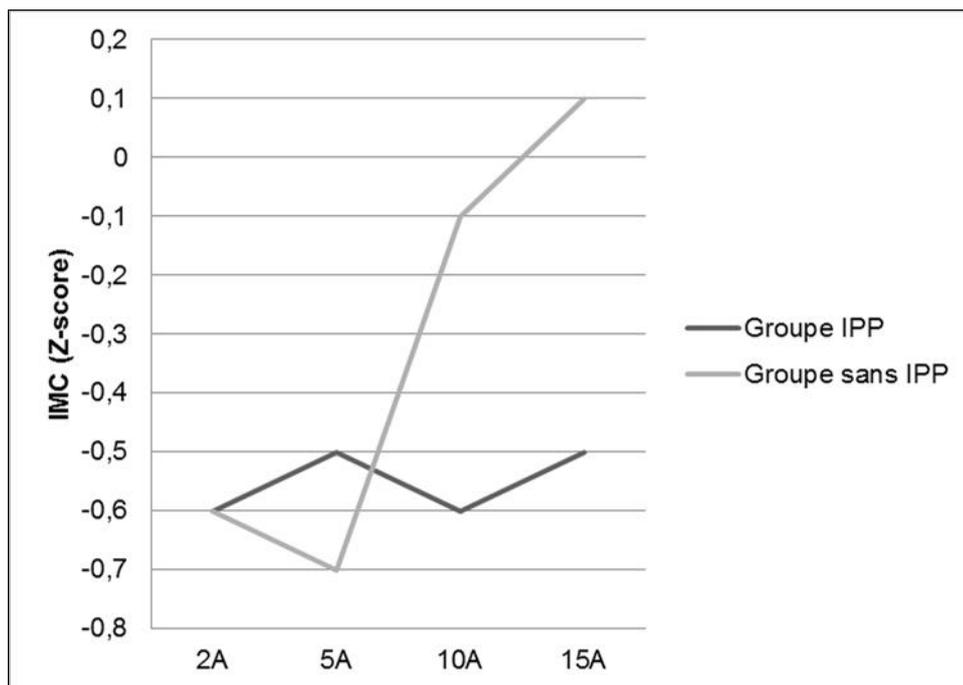
53. Evolution respiratoire et nutritionnelle

Le tableau 5 représente le statut respiratoire et nutritionnel des groupes IPP et sans IPP aux âges de 2 ans, 5 ans, 10 ans et 15 ans. La figure 5 montre l'évolution du Z-score de l'IMC moyen et la figure 6 montre l'évolution du VEMS moyen au cours du temps. Concernant le statut nutritionnel, il n'y avait pas de différence significative du Z-score de l'IMC moyen à différents âges dans les 2 groupes. En comparant la cinétique d'évolution au cours du temps, il y avait significativement une meilleure évolution de l'IMC au cours du temps dans le groupe non-traité : progression entre les âges de 2 ans à 15 ans de -0,6 (+-1,1) à 0,1 (+-1,3) dans le groupe sans IPP versus -0,6 (+-1,1) à -0,5 (+-1,1) dans le groupe IPP ($p = 0,02$). Concernant l'atteinte respiratoire, on notait dans le groupe IPP : un nombre médian de cures antibiotiques intraveineuses annuelles avant 2 ans plus élevé (1 [0 - 7] versus 0 [0 - 8], $p < 10^{-3}$) ; un nombre médian d'hospitalisations annuelles pour exacerbations plus élevé à l'âge de 2 ans (2 [0 - 9] versus 0 [0 - 10], $p < 10^{-3}$) et à l'âge de 10 ans (0 [0 - 3] versus 0 [0 - 4], $p < 0,05$). Le VEMS moyen était plus bas à l'âge de 5 ans dans le groupe IPP : 99 % (+-17) versus 107 % (+-18), $p < 0,05$. On ne mettait pas en évidence de différence dans les autres tranches d'âges. En comparant la cinétique d'évolution du VEMS au cours du temps, on ne notait pas de différence significative entre les 2 populations ($p = 0,89$).

Tableau 5 : Evolution respiratoire et nutritionnelle des groupes IPP et sans IPP

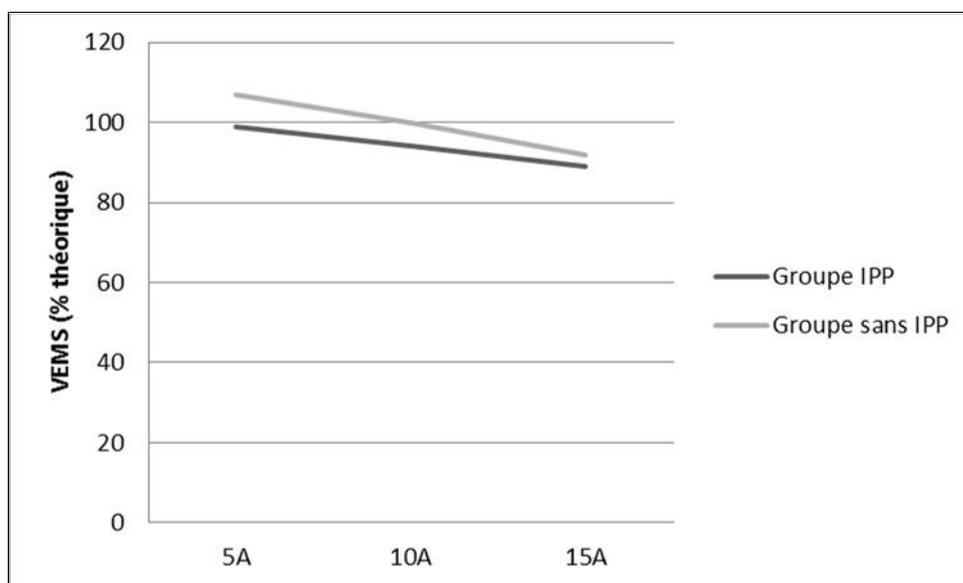
		Groupe IPP (n=56)	Groupe sans IPP (n=87)	p
IMC moyen (+-DS)				
A l'âge de 2 ans	n'=116	-0,6 (+-1,1)	-0,6 (+-1,1)	0,94
A l'âge de 5 ans	n'=91	-0,5 (+-0,9)	-0,7 (+-1,0)	0,24
A l'âge de 10 ans	n'=59	-0,6 (+-0,9)	-0,1 (+-1,4)	0,08
A l'âge de 15 ans	n'=23	-0,5 (+-1,1)	0,1 (+-1,3)	0,21
Cures antibiotiques IV, médiane [extrêmes]				
A l'âge de 2 ans	n'=125	1 [0 – 7]	0 [0 – 8]	<10 ⁻³
A l'âge de 5 ans	n'=94	0 [0 – 3]	0 [0 – 5]	0,06
A l'âge de 10 ans	n'=60	0 [0 – 4]	0 [0 – 4]	0,11
A l'âge de 15 ans	n'=23	0 [0 – 5]	1 [0 – 4]	0,95
Hospitalisations pour exacerbations, médiane [extrêmes]				
A l'âge de 2 ans	n'=126	2 [0 – 9]	0 [0 – 10]	<10 ⁻³
A l'âge de 5 ans	n'=95	0 [0 – 3]	0 [0 – 5]	0,20
A l'âge de 10 ans	n'=60	0 [0 – 3]	0 [0 – 4]	<0,05
A l'âge de 15 ans	n'=23	1 [0 – 5]	1 [0 – 3]	0,23
VEMS moyen (+-DS)				
A l'âge de 5 ans	n'=88	99 (+-17)	107 (+-18)	<0,05
A l'âge de 10 ans	n'=59	94 (+-20)	100 (+-15)	0,21
A l'âge de 15 ans	n'=23	89 (+-32)	92 (+-18)	0,75

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons ; IMC : Indice de Masse Corporel (Z-score) ; DS : déviation-standard ou écart-type ; IV : intraveineuses ; Extrêmes : valeur minimal et maximale observée ; VEMS : Volume expiratoire maximale seconde (% théorique).



**Figure 5 : Evolution de l'IMC moyen dans les groupes IPP et sans IPP
p=0,02**

IMC : Indice de Masse Corporel (Z-score) ; IPP : Inhibiteur de la pompe à protons.



**Figure 6 : Evolution du VEMS moyen dans les groupes IPP et sans IPP
p=0,89**

VEMS : Volume expiratoire maximale seconde (% théorique) ; IPP : Inhibiteur de la pompe à protons.

DISCUSSION

Notre étude était originale puisqu'il s'agit d'un travail de relevé des prescriptions des IPP chez les enfants atteints de mucoviscidose, ce qui n'a pas fait l'objet de travaux antérieurs. Bien que rétrospectif, notre travail a permis d'analyser les données sur une large cohorte, avec un recueil relativement exhaustif chez des patients bénéficiant d'un suivi rapproché. Nos enfants avaient des caractéristiques générales comparables à celles des données du registre national [6]. Parmi les difficultés rencontrées, nous n'avons pas pu déterminer de façon exhaustive l'indication précise de l'initiation du traitement. Notre relevé permettait, malgré tout, d'avoir une approche du motif de prescription, notamment en différenciant les suspicions de RGO des IPE non contrôlées.

Nous confirmons la grande fréquence de prescription des IPP chez les enfants CF, avec 60 % des patients ayant déjà eu une prescription au cours de leur vie et 39 % avec un traitement en cours au moment du relevé. Aucun enfant ne recevait de traitement par anti-H2 dans notre étude. Nos résultats rejoignent les données du registre américain de 2010 avec 51 % des enfants sous IPP et 48 % des adultes [14]. Par contre, nos habitudes de prescription semblent légèrement supérieures à la moyenne nationale avec un traitement anti-acide chez 30 % de la population pédiatrique [6]. Nous avons également montré que nos patients traités avaient une forme plus sévère de mucoviscidose que les autres en termes de classes de mutations, de fréquence d'IPE, d'antécédents d'iléus méconial, d'atteinte broncho-pulmonaire, et d'évolution nutritionnelle.

1. Le RGO dans la mucoviscidose

Dans notre étude, au moment de la mise en route du traitement, la plupart des patients CF avaient à la fois des signes digestifs et respiratoires pouvant évoquer la présence d'un RGO. Notre relevé rétrospectif ne permettait pas d'affirmer avec certitude le motif principal amenant à la prescription d'IPP. Cependant, la moitié des enfants avaient des signes cliniques de RGO, associés ou non à d'autres symptômes. La mucoviscidose constitue un terrain favorisant du RGO dont la fréquence est estimée dans cette population entre 58 et 86 % chez l'enfant et jusqu'à 90 % chez l'adulte [1-15-16-17]. Cette forte prévalence de RGO est associée à une physiopathologie différente dans la mucoviscidose.

Parmi les hypothèses avancées, nous retenons :

- Une relaxation inappropriée du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) dans le contexte de troubles primitifs de la motricité intestinale [18], qui peut être aggravée par certaines prises en charge pharmacologiques et nutritionnelles (diminution du tonus du sphincter inférieur de l'œsophage induit par les beta2 mimétiques, retard de la vidange gastrique et accumulation importante d'ingestats dans le cadre d'un régime hypercalorique [19]) ;
- Une modification des pressions du SIO liée à l'abaissement diaphragmatique par la surdistension thoracique [20]. D'autres facteurs comme la toux avec augmentation brutale des pressions abdominales et certaines techniques de kinésithérapie respiratoire, notamment le drainage postural, avaient également été impliqués, mais ces facteurs ont été réfutés par des études récentes associant pHmétrie et impédancemétrie œsophagienne [21-22].
- Une hypersécrétion acide gastrique de base et lors des stimulations par rapport à la population générale [23].

D'ailleurs, il a été démontré que le RGO dans la mucoviscidose est le plus souvent acide et que les RGO bilieux et non-acides sont plus rares, notamment chez l'enfant [17]. Le traitement anti-sécrétoire a donc toute sa place dans la prise en charge du RGO chez ces patients. Les IPP sont les molécules préférentielles par rapport aux anti-H2, moins efficaces et qui auraient une pharmacodynamie différente dans la mucoviscidose [24].

Le diagnostic de RGO peut être clinique ou paraclinique. La perception du RGO acide chez les patients est très variable. Ainsi un précédent travail réalisé dans notre centre hospitalier en 1995 a montré chez des nourrissons CF, d'âge moyen de 7,3 mois, que sur les 19 enfants (75 %) avec une pHmétrie positive, seule la moitié avait des signes digestifs évocateurs de RGO (régurgitations, mauvaise prise des biberons) [16]. Plus récemment, dans une étude Européenne avec réalisation d'une pHmétrie couplée à une impédancemétrie chez 24 enfants CF d'âge moyen de 4 ans [extrêmes : 0,3 - 13 ans], de nouveau, seule la moitié des patients ayant un RGO acide pathologique rapportait des signes cliniques évocateurs [17]. Chez l'adulte, dans une étude sur 42 patients CF dont les trois quarts avaient une pHmétrie positive, seuls 44 % avaient des symptômes digestifs. Dans cette même étude, tous les patients ayant des signes cliniques de RGO avaient une pHmétrie positive [25]. Par contre, dans une étude plus ancienne de 1998, Ledson et al. objectivaient chez 50 adultes CF un pyrosis chez 80 % et des régurgitations chez 52 % à partir de questionnaires précis [15]. Si la perception d'un pyrosis ou d'autres signes digestifs est évocatrice de RGO dans la mucoviscidose, l'absence de symptômes ne permet pas d'éliminer un RGO en particulier chez l'enfant.

Dans la mucoviscidose, le RGO peut également être évoqué en cas d'aggravation respiratoire. Des signes respiratoires étaient très fréquemment présents au moment de l'initiation du traitement chez nos patients et étaient isolés

chez un tiers d'entre eux, constituant probablement l'indication du traitement. Les recommandations actuelles ne sont pas en faveur de la prescription d'IPP sur une symptomatologie respiratoire isolée, en dehors de traitements d'épreuve de 2-3 mois avec réévaluation [3]. Dans la mucoviscidose, si le RGO est un facteur aggravant de l'atteinte respiratoire, il ne représente pas un facteur causal et aucun symptôme respiratoire n'est pathognomonique de RGO. Il devrait être prouvé avant traitement dans cette indication, ce qui n'était pas le cas dans notre population où seule la moitié des patients avait bénéficié d'explorations digestives avant la mise en route des IPP.

La pHmétrie est actuellement l'examen de référence pour le diagnostic d'un RGO acide pathologique. Il s'agit d'un examen invasif, contraignant, pouvant parfois nécessiter une hospitalisation. Elle peut être difficile à accepter par les familles et les enfants dans la situation d'une maladie chronique nécessitant de nombreux soins quotidiens. Dans notre relevé des pratiques, elle avait été réalisée avant traitement chez 46 % des enfants. Ceux-ci avaient pour la moitié des signes digestifs de RGO et pour un tiers des signes respiratoires isolés. Par contre, l'examen était positif dans plus de 3/4 des cas, avec une aussi forte proportion de positivité dans ces 2 indications (91 % si signes digestifs évocateurs et 89 % si bronchopathie isolée). A notre connaissance, aucune étude de relevé des pratiques n'a évalué en vie réelle la fréquence de réalisation de pHmétries chez les enfants atteints de mucoviscidose ni leurs indications.

2. IPP et IPE non contrôlée

Si l'indication principale dans notre relevé était la suspicion d'un RGO clinique, près d'un quart de nos patients étaient traités par IPP pour améliorer le contrôle d'une IPE. Il a été démontré une efficacité des IPP dans l'IPE par l'élévation du pH

dans le duodénum, qui potentialise l'absorption des extraits pancréatiques de substitution [5-26]. Bien que cette indication soit une des recommandations de l'AFSSAPS [4], elle est actuellement discutée. En effet une méta-analyse récente a confirmé que la prescription d'IPP dans l'IPE améliore les symptômes gastro-intestinaux et l'absorption des graisses. Par contre, elle n'influence pas le statut nutritionnel, la fonction respiratoire, la qualité de vie ni la survie [27].

3. Suivi sous traitement par IPP

La posologie médiane journalière des IPP dans notre population était de 1,1 mg/kg [0,4 – 2], correspondant aux recommandations de la population générale [3]. A notre connaissance, aucun travail publié n'a étudié la posologie des IPP chez les enfants CF. La durée de traitement par IPP dans notre population était longue avec une médiane de 3,7 ans et un extrême haut de 16 ans. Nous n'avons pas pu étudier les critères ayant amené au maintien du traitement. Cependant, les patients sous IPP avaient eu plus d'examen complémentaires digestifs au cours de leur suivi. Ainsi 39 % avaient bénéficié d'une pHmétrie de contrôle. Nous n'avons pas pu corréler le nombre d'examen avec l'histoire clinique de ces patients et notamment l'existence d'une hypertension portale. Un de nos patients avait en effet bénéficié de 11 FOGD dont l'indication n'était probablement pas liée à un RGO, mais peut-être un suivi de varices œsophagiennes.

La poursuite du traitement pendant plusieurs années amène à poser la question des effets indésirables. Le caractère rétrospectif de notre étude ne nous permettait pas d'évaluer ceux-ci. Bien que la tolérance des IPP à long terme semble bonne [28-29], certains travaux ont montré un risque accru d'infections pulmonaires, de gastro-entérites aiguës ou de colites à *Clostridium difficile* en cas d'utilisation prolongée [30-31]. Leur utilisation au long cours peut également induire une

hyperplasie gastrique. Parmi ces effets secondaires, la potentielle majoration du risque infectieux respiratoire pourrait être particulièrement préoccupante dans la mucoviscidose.

Peu d'études ont analysé le risque infectieux des IPP chez les patients CF. De nombreux facteurs confondants peuvent compliquer l'évaluation de ce risque : l'aggravation respiratoire progressive liée à la maladie, les surinfections broncho-pulmonaires chroniques, et l'indication principale des IPP que constitue le RGO avec les micro-inhalations chroniques. Du fait de données manquantes, nous n'avons pas pu évaluer l'évolution des colonisations bactériennes (ECBC) à un an de traitement dans le groupe IPP. Dans un essai thérapeutique prospectif chez des adultes CF, ésoméprazole (n=9) versus placebo (n=8) pendant 24 semaines, DiMango et al. montraient une survenue plus précoce d'exacerbations dans le groupe traité mais ce résultat n'atteignait pas la significativité [32]. Par ailleurs, van der Doef et al. ont comparé une population d'enfants CF traités par IPP, soit pour une IPE difficile à contrôler, soit pour un RGO, à des enfants CF témoins. Ils n'ont pas montré de différence en termes de colonisation bactérienne entre les patients sous IPP et les autres. Par contre, dans le groupe RGO, ils avaient significativement plus d'acquisitions de *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* [33]. D'autres auteurs ont montré par impédancemétrie, chez des enfants CF majoritairement sous IPP, que l'inhibition de l'acidité était incomplète et qu'à la fois les reflux acides et non acides étaient corrélés à l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* [34]. Les relations causales entre *Pseudomonas aeruginosa*, RGO et IPP restent à déterminer. Des études prospectives sont nécessaires pour déterminer les influences spécifiques du RGO et des IPP en termes de risque respiratoire, infectieux et digestif dans la mucoviscidose. Si ces molécules se révélaient à risque, le seul traitement alternatif des RGO sévères serait la chirurgie.

4. La chirurgie anti-RGO

Dans la mucoviscidose, la chirurgie de fundoplicature type Nissen est proposée en cas de RGO réfractaire ou non contrôlé par le traitement médical avec aggravation respiratoire rapide, ou en cas de transplantation pulmonaire [35]. Il s'agit de la seule technique permettant de diminuer les micro-inhalations induites par le RGO, indépendamment de l'acidité. Six enfants avaient bénéficié de cette intervention dans notre population. Nous n'avons pas comparé par un test statistique ces patients avec notre population globale, du fait du faible effectif. Cependant, ils avaient une forme grave de mucoviscidose avec un VEMS médian à 75 % de la valeur théorique et un Z-score d'IMC médian de -1 DS. Chez les patients adultes et enfants CF ayant un RGO sévère, plusieurs équipes ont publié des résultats encourageants de la chirurgie [20-36]. Ainsi, dans une étude rétrospective pédiatrique, Sheikh et al. montraient chez 48 enfants ayant une atteinte respiratoire modérée à sévère et un RGO non contrôlé, une amélioration à 2 ans du Nissen en termes d'exacerbations respiratoires, de statut nutritionnel et de ralentissement du déclin respiratoire (VEMS) [20]. Cette intervention n'est cependant pas dénuée d'effets secondaires. Nous avons noté des complications chez 5/6 de nos patients et la persistance de symptômes chez un tiers. Ceci est également observé dans la littérature avec la nécessité d'une ré-intervention dans 8-12 % des cas [20-36]. Avant décision chirurgicale, il convient bien entendu d'évaluer le risque anesthésique chez ces patients insuffisants respiratoires chroniques [37]. L'aggravation respiratoire progressive est donc à prendre en compte avant chirurgie anti-RGO. Les indications précises et le moment opportun de l'intervention dans cette population d'enfants fragilisés restent à déterminer.

5. Evolution sous traitement par IPP

Nos patients sous IPP avaient une forme plus sévère de mucoviscidose, bien que cela n'ait pas été retrouvé dans l'étude précitée de van der Doef et al. Dans leur travail, les enfants traités par IPP, dont la principale indication était une IPE mal contrôlée, n'étaient pas plus sévères que les autres [33]. La plus forte proportion d'indications pour RGO dans notre étude pourrait expliquer cette différence.

Chez nos patients traités, l'évolution de l'IMC moyen dans le temps était moins bonne par rapport aux patients sans IPP ($p=0,02$). Cette différence n'est probablement pas attribuable au traitement dans ce groupe mais plutôt à une plus grande fréquence d'IPE et d'atteinte broncho-pulmonaire, voire à la sévérité de leur RGO. Notre travail rétrospectif observationnel ne permettait pas d'analyses multivariées pour ajuster les résultats en fonction de ces variables.

Par contre, en comparaison intra-individuelle dans le groupe IPP, l'évolution nutritionnelle à un an de traitement était bonne avec une augmentation significative de l'IMC médian. Ces patients avaient tous une IPE. L'influence des IPP sur le statut nutritionnel par la facilitation de l'absorption des graisses pourrait expliquer notre bonne évolution, bien que cela n'ait pas été prouvé dans une méta-analyse récente [27].

Concernant l'évolution respiratoire, nous n'avions pas de modification significative du VEMS. Si très peu d'études ont évalué l'évolution de la fonction respiratoire sous IPP dans la mucoviscidose, nos résultats se rapprochent de l'essai thérapeutique de DiMango et al. En effet, ceux-ci ne montraient pas non plus de différence significative du VEMS à 24 semaines de traitement par IPP par rapport au groupe placebo [32]. De même, van der Doef et al. n'avaient pas de différence d'évolution de la fonction respiratoire (VEMS, débit expiratoire maximal médian entre 25 et 75 % de la capacité

vitale forcée (DEM 25-75), débit expiratoire maximal à 50 % de la capacité vitale forcée (DEM 50)) entre les groupes d'enfants sous IPP et les autres. De nouveau, les enfants avec un RGO avaient dans cette étude une moins bonne évolution de la fonction respiratoire (VEMS, DEM 25-75 et DEM 50) par rapport aux témoins et aux enfants sous IPP pour IPE [33].

Au total, beaucoup d'interrogations demeurent quant aux pratiques d'utilisation des IPP dans la mucoviscidose. Si leur indication principale est le RGO, l'amélioration nutritionnelle constatée après traitement pourrait être plus en rapport avec l'effet sur l'absorption des graisses. Il reste à déterminer si ce traitement peut influencer le devenir respiratoire de façon positive ou péjorative et, de ce fait, avoir une influence sur le pronostic de la maladie.

CONCLUSION

Notre étude observationnelle monocentrique sur une large cohorte rétrospective confirme un recours fréquent et prolongé au traitement par IPP chez les enfants atteints de mucoviscidose sévère. La facilitation de l'absorption des graisses dans l'IPE reste une indication fréquente mais la principale indication est le RGO prouvé ou non. Le recours à une chirurgie anti-RGO, à l'exclusion des transplantés pulmonaires, est peu fréquent par rapport à la prescription d'IPP.

Cette prescription fréquente n'est pas toujours faite selon les recommandations actuelles. Peu d'enfants ont des explorations spécifiques avant traitement. Des études prospectives sont nécessaires pour déterminer les indications précises, le bénéfice et le risque des IPP au long cours chez ces patients. Ces travaux seraient facilités par une meilleure compréhension des interactions entre mucoviscidose, RGO acides et non acides, IPP et infections respiratoires.

A long terme, il serait souhaitable d'établir des recommandations spécifiques des traitements par IPP, voire de redéfinir les explorations indispensables avant prescription chez ces enfants atteints de mucoviscidose, particulièrement susceptibles au RGO.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Malfroot A et Dab I. New insights on gastro-esophageal reflux in cystic fibrosis by longitudinal follow up. Arch Dis Child 1991; 66: 1339-1345.
2. Scott RB, O'Loughlin EV et Gall DJ. Gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 1985; 106: 223-7.
3. Vandenas Y, Rudolf CD, Di Lorenzo 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 (ESPGHAN). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 49: 498-547.
4. Recommandations de bonne pratique AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) Juin 2008 : Antisécrétoires gastriques chez l'enfant.
5. Heijerman HG, Lamers CB et Bakker W. Omeprazole enhances the efficacy of pancreatin (pancrease) in cystic fibrosis. Ann Intern Med 1991; 114: 200-1.
6. Rapport annuel 2012 - Registre français de la Mucoviscidose.
7. Zielenski J. Genotype and Phenotype in Cystic Fibrosis. Respiration 2000. 67:117-133.
8. Reeves EP, Molloy K, Pohl K et al. Hypertonic saline in treatment of pulmonary disease in cystic fibrosis. Scientific World Journal 2012.
9. Allen ED. Cystic fibrosis: a decade of progress. Drugs Today (Barc) 1999; 35: 835-48.
10. Rolland-Cachera MF, Sempé M, Guilloud-Bataille M et al. Adiposity indices in children. Am J Clin Nutr. 1982; 36:178-84.

11. Beydon N, Davis SD, Lombardi E et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in pre-school children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175:1304-45.
12. Johnson LF et De Meester TR. Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J Clin Gastroenterol.* 1986; 8: 52-8.
13. Savary M. La séméiologie endoscopique de l'incontinence gastro-œsophagienne. Thesis. Lausanne (Switzerland), 1967.
14. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: *2010 Annual Data Report*. Bethesda M; <http://www.cff.org>.
15. Ledson MJ, Tran J, Walshaw MJ et al. Prevalence and mechanisms of gastroesophageal reflux in adult cystic fibrosis patients. *J R Soc Med* 1998; 91: 7-9.
16. Vic P, Tassin E, Turck D et al. Frequency of gastroesophageal reflux in infants and in young children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr.* 1995; 2: 742-6.
17. Blondeau K, Pauwels A, Dupont Li et al. Characteristics of gastroesophageal reflux and potential risk of gastric content aspiration in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50:161-6.
18. Cuchiara S, Santamaria F, Andreotti MR et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1991; 66: 617-622.
19. Crowell M, Zayat E, Lacy BE et al. The effects of an inhaled B2-Adrenergic agonist on lower esophageal function: A dose-response study. *Chest* 2001; 120: 1184-1189.
20. Sheikh SI, Ryan-Wenger NA et McCoy KS. Outcomes of surgical management of severe GERD in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2013 48: 556-562.

21. Doumit M, Krishnan U, Jaffé A et al. Acid and non-acid reflux during physiotherapy in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 119-24.
22. Pauwels A, Blondeau K, Dupont LJ et al. Mechanisms of increased gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1346-53.
23. Cox KL, Isenberg JN et Ament ME. Gastric acid hypersecretion in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1982; 1: 559-65.
24. James LP, Stowe CP, Farrar HC et al. The pharmacokinetics of oral ranitidine in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 1242-7.
25. Pauwels A, Blondeau K, Mertens V et al. Gastric emptying and different types of reflux in adult patients with cystic fibrosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34: 799-807.
26. Barraclough M et Taylor CJ. Twenty-four hour ambulatory gastric and duodenal pH profiles in cystic fibrosis: effect of duodenal hyperacidity on pancreatic enzyme function and fat absorption. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996; 23: 45-50.
27. Ng SM et Francini AJ. Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 7.
28. S R Orenstein, E Hassall, Furmaga-Jablonska W et al. Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Assessing the Efficacy and Safety of Proton Pump Inhibitor Lansoprazole in Infants with Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Pediatr.* 2009; 154: 514-520.

29. E Hassall, W Kerr, El-Serag HB et al. Characteristics of children receiving proton pump inhibitors continuously for up to 11 years duration. *J Pediatr* 2007; 150: 262-267.
30. Canani RB, Cirillo P, Roggero P et al. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics* 2006; 117: e817-20.
31. Nylund CM, Eide M, Gorman GH et al. Association of *Clostridium difficile* infections with acid suppression medications in children. *J Pediatr*. 2014.
32. DiMango E, Walker P, Berdella M et al. Effect of esomeprazole versus placebo on pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *BMC Pulm Med* 2014;14: 21.
33. van der Doef HP, Arets HG, Froeling SP et al. Gastric acid inhibition for fat malabsorption or gastroesophageal reflux disease in cystic fibrosis: longitudinal effect on bacterial colonization and pulmonary function. *J Pediatr* 2009;155: 629-33.
34. Palm K, Sawicki G et Rosen R. The impact of reflux burden on *Pseudomonas* positivity in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 582-587.
35. Hayes DJ, Kirkby S, McCoy K et al. Reduction of lipid-laden macrophage index after laparoscopic Nissen fundoplication in cystic fibrosis patients after lung transplantation. *Clin Transplant* 2013; 27: 121-5.
36. Boesch RP et Acton JD. Outcomes of fundoplication in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 1341-4.
37. Price JF. The need to avoid general anaesthesia in cystic fibrosis; *J R Soc Med*. 1986; 79: 10-12.

ANNEXES

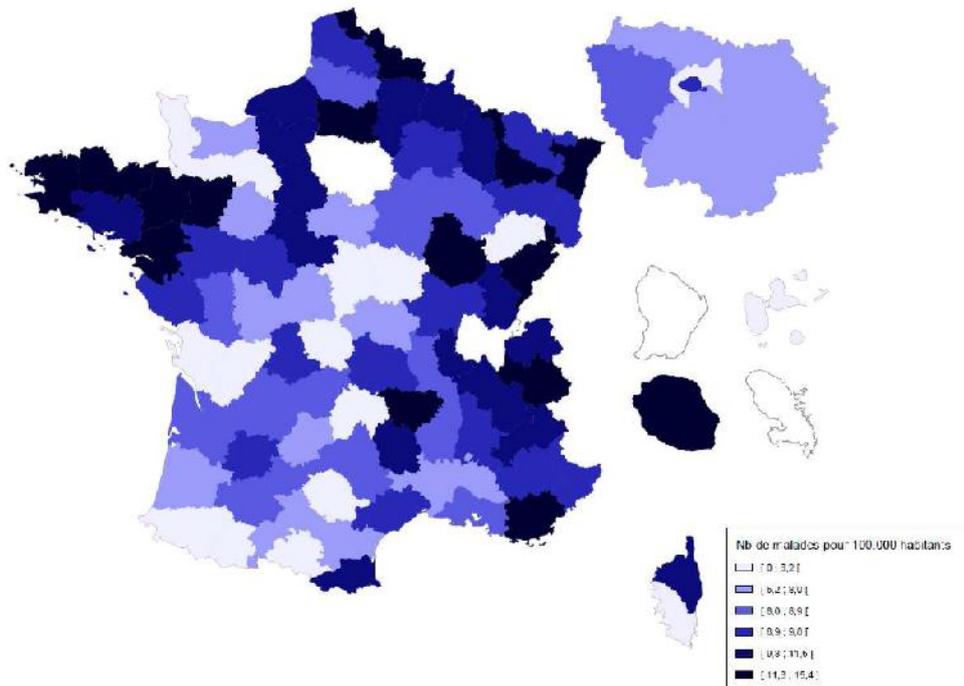
Annexe 1 : Extrait du Registre français de la Mucoviscidose 2012

Registre français de la mucoviscidose - Bilan des données 2012

Démographie

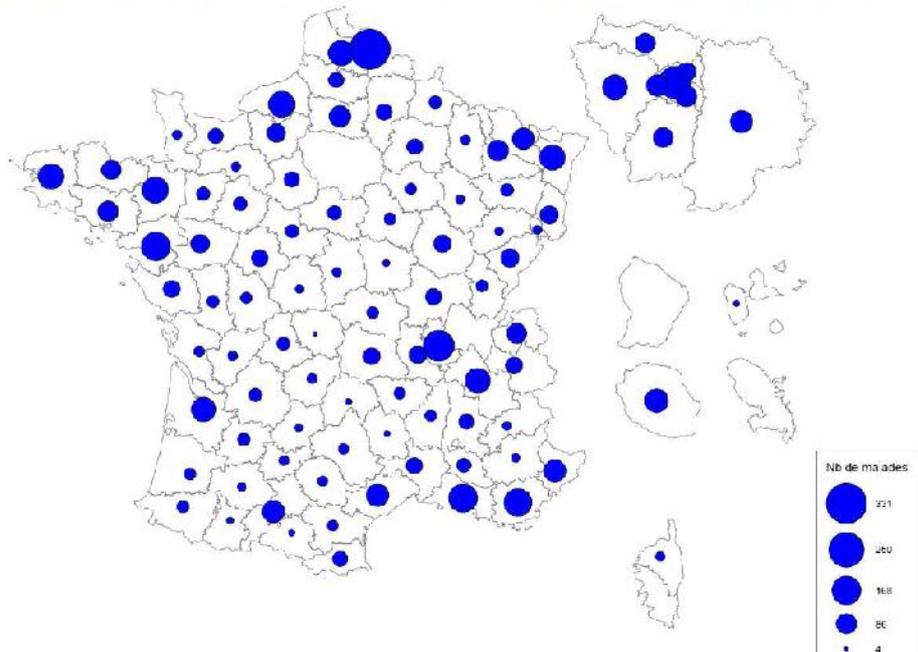
■ Localisation géographique

Carte 1. Prévalence de la mucoviscidose par département (nombre de patients pour 100 000 habitants)



Registre français de la mucoviscidose 2012

Carte 2. Localisation des patients selon le département de résidence (effectifs absolus)



Registre français de la mucoviscidose 2012



Annexe 2 : Fiche de recueil

**FICHE DE RECUEIL MUCOVISCIDOSE :
Relevé des pratiques de la prescription des IPP**

<p>Nom : Sexe : <input type="checkbox"/>₁ garçon DN :/...../.....</p>	<p>Prénom : <input type="checkbox"/>₂ fille</p>
<p>Au moment du recueil :</p>	
<p>Age :mois (.....ans)</p> <p><input type="checkbox"/>₁ < 2 ans <input type="checkbox"/>₂ 2-5 ans <input type="checkbox"/>₃ 5-10 ans <input type="checkbox"/>₄ 10-15 ans <input type="checkbox"/>₅ 15 ans</p>	<p>Poids : Z-Score :..... Taille : Z-Score :..... BMI : Z-Score :.....</p>
<p>Critères d'exclusion : chromosomopathie, encéphalopathie, transplantation pulmonaire</p> <p style="text-align: right;"><input type="checkbox"/>₀ Absents <input type="checkbox"/>₁ Présents</p>	
<p>Traitement anti-reflux en cours :</p> <p>IPP <input type="checkbox"/>₁ Oui <input type="checkbox"/>₀ Non Anti-H2 <input type="checkbox"/>₁ Oui <input type="checkbox"/>₀ Non</p>	
<p>Antécédent de ttt par IPP : <input type="checkbox"/>₁ Oui <input type="checkbox"/>₀ Non</p>	
<p>I- TRAITEMENT MEDICAMENTEUX ANTI-REFLUX (IPP)</p>	
<p>Molécule : <input type="checkbox"/>₁ Inexium <input type="checkbox"/>₂ Mopral <input type="checkbox"/>₃ Autre</p> <p style="text-align: right;">Dose :,.....mg/kg/jour</p>	
<p>II- TRAITEMENT CHIRURGICAL ANTI-REFLUX : NISSEN</p>	
<p><input type="checkbox"/>₁ Oui <input type="checkbox"/>₀ Non</p>	
<p>1. Date d'intervention :/...../..... Age :</p>	
<p>2. Statut nutritionnel avant chirurgie : Poids : Taille : BMI :</p>	
<p>3. VEMS avant chirurgie :</p>	
<p>4. Complications</p> <p><input type="checkbox"/>₀ Pas de complication <input type="checkbox"/>₂ Dumping syndrome <input type="checkbox"/>₁ Liées à l'anesthésie <input type="checkbox"/>₃ Sténose nécessitant dilatation œsophagienne</p>	

III - SIGNES DE RGO ET MODALITES DU TRAITEMENT PAR IPP

1. Date de début du TT :/...../..... Molécule initiation :

Age :mois
Poids :kg Zscore

Taille :cm Zscore....

BMI : Zscore.....

2. Posologie actuelle :mg/kg/jour

3. Durée du traitement en cours :mois

4. Signes de RGO à l'initiation du traitement :

a. Clinique

- Signes digestifs de RGO ou traitement favorisant :

- ₀ Absents
- ₁ Régurgitations
- ₂ Pyrosis
- ₃ Hématémèse
- ₄ Signes d'œsophagite : inconfort, diminution prises alimentaires
- ₅ Insuffisance pancréatique exocrine difficile à contrôler
- ₆ CSG de longue durée
- ₇ Autres :

- Signes respiratoires de RGO :

- ₀ Absents
- ₁ Toux
- ₂ Exacerbations fréquentes
- ₃ Autres :

b. Examens complémentaires digestifs

1. pH-métrie :

- **pH-métrie sans ttt** : ₀ Non ₁ Oui
Date : .../.../.... Age :mois
Positive : ₀ Non ₁ Oui
IR :%
Nombre de reflux/h :
Nombre de reflux de plus de 5min/h :
Durée du reflux le plus long :
- **Nombre de pH-métrie** :
- **pH-métrie de contrôle sous traitement** : ₀ Non ₁ Oui

2. FOGD :

- **FOGD avant ttt** : ₀ Non ₁ Oui
Date : .../.../.... Age :mois
Oesophagite / gastrite macroscopique ₀ Non ₁ Oui
Oesophagite / gastrite microscopique (biopsies) ₀ Non ₁ Oui
- **Nombre de FOGD** :

3. TOGD :

- **TOGD avant ttt** : ₀ Non ₁ Oui
Date : .../.../.... Age :mois
RGO visualisé ₀ Non ₁ Oui
Malposition cardio-tubérositaire ₀ Non ₁ Oui
- **Nombre de TOGD** :

4. Autre examen :

₀ Non ₁ Oui

Examen :

RGO visualisé :

₀ Non ₁ Oui

V – EVOLUTION RESPIRATOIRE DE LA MUCOVISCIDOSE

	T avant IPP Poids Taille BMI	T + 1 an IPP Poids Taille BMI	T âge < 2 ans Poids Taille BMI
Nombre d'exacerbations au cours de l'année : Cures antibiotiques PO : Cures antibiotiques IV : Hospitalisations : ECBC (bilan annuel) : Flore (1) ; H.influenzae ou S. pneumonia (2) ; SASM (3) ; SARM (4) ; P aeruginosa (5) ; A.xylosoxidans ou S.maltophilia ou B.cepacia (6) Précipitines anti-pyo : <input type="checkbox"/> ₀ négatives <input type="checkbox"/> ₁ positives EFR : VEMS (%Théorique)			

	T âge 5 ans Poids Taille BMI	T âge 10 ans Poids Taille BMI	T âge 15 ans Poids Taille BMI
Nombre d'exacerbations au cours de l'année : Cures antibiotiques PO : Cures antibiotiques IV : Hospitalisations : ECBC (bilan annuel) : Flore (1) ; H.influenzae ou S. pneumonia (2) ; SASM (3) ; SARM (4) ; P aeruginosa (5) ; A.xylosoxidans ou S.maltophilia ou B.cepacia (6) Précipitines anti-pyo : <input type="checkbox"/> ₀ négatives <input type="checkbox"/> ₁ positives EFR : VEMS (%Théorique)			

AUTEUR : LEJEUNE

Prénom : Stéphanie

Date de Soutenance : 17 octobre 2014

Titre de la Thèse : Evaluation des pratiques concernant le reflux gastro-œsophagien chez les enfants atteints de mucoviscidose : étude monocentrique sur la prescription des inhibiteurs de la pompe à protons et les examens de diagnostic au CHRU de Lille.

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : Pédiatrie

DES : Pédiatrie

Mots-clés : mucoviscidose, reflux gastro-œsophagien, inhibiteur de la pompe à protons

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est fréquent dans la mucoviscidose. Il peut aggraver le pronostic respiratoire et nutritionnel.

Objectifs : Evaluer les pratiques de prescription des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) chez les enfants atteints de mucoviscidose, suivis au CHRU de Lille.

Méthode : Etude observationnelle rétrospective monocentrique. Tous les enfants suivis pour mucoviscidose âgés de 6 mois à 18 ans en mai 2014 étaient inclus. Nous relevions : les données anamnestiques, phénotypiques et génétiques – les statuts nutritionnel (IMC : indice de masse corporelle) et respiratoire (VEMS : Volume expiratoire maximal seconde) - les traitements par IPP en cours ou passés, les motifs et modalités de prescription – les antécédents de chirurgie anti-RGO – les explorations du RGO. Dans le groupe sous IPP (groupe IPP), l'évolution nutritionnelle et respiratoire à un an de traitement était évaluée. Le groupe IPP était comparé aux autres patients.

Résultats : 149 enfants étaient inclus. Six enfants avaient bénéficié d'une chirurgie. Le groupe IPP comprenait 56 enfants (38%), mais 60% des enfants avaient eu un IPP au cours de leur vie. La posologie médiane était de 1,1 mg/kg [0,4 - 2] et la durée médiane de traitement de 3,7 ans [0 - 16]. Les motifs de prescription étaient : des signes cliniques de RGO (43%) ou d'œsophagite (20%), une insuffisance pancréatique non contrôlée (23%), des exacerbations fréquentes (77%), ou une association (38%). Une pHmétrie avant traitement avait été réalisée chez 46% des enfants et une fibroscopie digestive chez 21%. Après traitement, 39% avaient une pHmétrie de contrôle. L'évolution à un an d'IPP était une augmentation de l'IMC médian (Z-score de -1 [-3,7 - 3,5] à -0,85 [-4,9 - 1,5], $p < 0,05$) et l'absence d'évolution significative du VEMS. La comparaison du groupe IPP avec les autres patients était en faveur d'une atteinte plus sévère de mucoviscidose avec : plus de mutations de classe I et II ($p < 10^{-2}$), d'insuffisance pancréatique (100% versus 59%, $p < 10^{-3}$), d'antécédents d'iléus méconial (36% versus 14%, $p < 10^{-2}$), d'atteinte broncho-pulmonaire (100% versus 89%, $p < 10^{-2}$) et une moins bonne évolution de l'IMC dans le temps ($p = 0,02$). L'âge était significativement différent, avec une plus grande proportion d'enfants de moins de 2 ans et de plus de 10 ans dans le groupe IPP ($p < 0,05$).

Conclusion : Nous confirmons la prescription fréquente et de façon prolongée d'IPP dans cette population, notamment dans les formes plus sévères.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Dominique TURCK

Asseseurs : Monsieur le Professeur Benoît WALLAERT

Monsieur le Professeur Frédéric GOTTRAND

Madame le Docteur Caroline THUMERELLE (Directrice de thèse)