

**NOTE DE
CADRAGE**

Reflux gastro- œsophagien de l'enfant de moins d'un an – Fiche pertinence

Validée par le Collège le 22 mars 2023

Date de la saisine : 2019/041**Demandeur** : HAS**Service(s)** : Service des bonnes pratique (SBP) / Unité pertinence, parcours et coopération**Personne(s) chargée(s) du projet** : Valérie Thieuzard

1. Présentation et périmètre

1.1. Demande

Dans le cadre de son programme d'amélioration de la pertinence des soins, la HAS a souhaité promouvoir la qualité et la sécurité de la prise en charge du reflux gastro-œsophagien chez l'enfant de moins d'un an. Cette auto-saisine est motivée par une fréquence élevée des régurgitations associée à une consommation non négligeable et le plus souvent inappropriée des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dans cette population.

Ce travail s'inscrit également dans le contexte des propositions de l'Assurance Maladie pour 2022 et 2023 consistant en la promotion du bon usage des IPP auprès des professionnels de santé et des patients (1) et en la sensibilisation des médecins généralistes et des pédiatres à limiter la surprescription de médicaments chez les enfants (2).

1.2. Contexte

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est défini par la remontée d'une partie du contenu gastrique dans l'œsophage, avec ou sans extériorisation. Le RGO est physiologique avant l'âge de la marche mais peut par son abondance ou ses complications devenir pathologique. C'est un motif de consultation fréquent en soins primaires.

1.2.1. Le reflux gastro-œsophagien chez l'enfant de moins d'un an

1.2.1.1. RGO physiologique ou régurgitations simples du nourrisson ou GER/GOR (gastro-œsophageal reflux)

Chez le nourrisson, le RGO est un phénomène physiologique, involontaire et intermittent qui peut survenir plusieurs fois par jour (3). Il se manifeste le plus souvent par des régurgitations, qui sont définies, selon le consensus international de 2009, comme le passage du contenu gastrique qui reflue dans le pharynx ou la bouche, ou qui sort de la bouche (4).

Les régurgitations sont généralement de courte durée et post-prandiales, lors de l'éruclation. Elles surviennent sans effort, sans contractions musculaires ou abdominales, contrairement aux vomissements. Elles ne surviennent jamais pendant le sommeil.

Elles sont sans gravité et ne s'accompagnent pas d'autres signes fonctionnels (pas de pleurs, ni troubles du sommeil). Il n'y a pas de retentissement sur la croissance staturo-pondérale.

Les principales causes sont une immaturité des mécanismes anti-reflux naturels, une faible capacité gastrique et une alimentation exclusivement liquide.

Le RGO physiologique commence rarement avant l'âge de 1 semaine ou après l'âge de 6 mois. Le pic se situe à 4 mois (5).

Son évolution est le plus souvent spontanément favorable à l'âge de l'acquisition de la marche, du fait de l'orthostatisme, de l'introduction d'aliments solides et de la maturation fonctionnelle du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO).

1.2.1.2. RGO pathologique ou GERD/GORD (gastro-œsophageal reflux disease)

Selon le consensus international de 2009, le RGO est considéré comme pathologique chez l'enfant lorsque le reflux du contenu gastrique provoque des **symptômes gênants ou des complications**. Ces symptômes sont gênants lorsqu'ils ont un effet négatif sur le bien-être de l'enfant (4).

Des régurgitations altérant la qualité de vie doivent donc faire évoquer un RGO pathologique. Elles sont, dans ce cas, fréquentes survenant à n'importe quel moment de la journée, y compris pendant le sommeil. Elles sont associées à des pleurs inexplicables excessifs, une irritabilité, des refus répétés de s'alimenter ou une anorexie et des troubles du sommeil (6).

L'œsophagite par reflux est la complication digestive la plus fréquente chez le nourrisson, mais reste rare. Une étude américaine a estimé sa prévalence à 5,5% des enfants de 0 à 1 an parmi ceux ayant eu une fibroscopie (7). Elle est définie à l'endoscopie par une perte de substance au niveau de la muqueuse œsophagienne distale. Elle peut se manifester par une hématomatose et être associée à un retard de croissance. Elle justifie un traitement pharmacologique par IPP.

Les autres complications digestives sont l'hémorragie digestive, la sténose peptique (rétrécissement du diamètre de l'œsophage), l'œsophage de Barrett et plus rarement l'adénocarcinome (4).

Le RGO pathologique peut aussi entraîner des manifestations extra-digestives respiratoires (toux chronique, bronchiolite ou pneumopathie récidivante) ou ORL (laryngite, rhino-pharyngite à répétition, otite, érosion dentaire) (6). Mais les preuves indiquant que le RGO pathologique cause ou exacerbe la sinusite, la fibrose pulmonaire, la pharyngite ou l'otite moyenne séreuse chez l'enfant sont insuffisantes (4).

Les enfants à risque de RGO pathologique sont notamment ceux ayant une atteinte neurologique, des anomalies de l'œsophage (atrésie de l'œsophage, hernie diaphragmatique) ou ceux ayant des pathologies pulmonaires chroniques comme la mucoviscidose (4).

1.2.1.3. RGO physiologique fréquent dans les premiers mois de vie

D'un point de vue épidémiologique, les régurgitations concernent environ 50% des nourrissons de moins de 3 mois, 60 à 70% des nourrissons à 4 mois et seulement 5% d'entre eux à l'âge d'un an (8).

Une étude observationnelle transversale française menée en 2008 a estimé la fréquence du RGO, quelle que soit sa gravité, à 32% chez le nourrisson de moins de 1 an. Elle chute à 8% chez l'enfant de 1 à 11 ans. Cette même étude estime la fréquence du RGO pathologique (défini comme tel sur la base d'une réponse positive à la question « symptômes altérant la vie quotidienne ») à 12,6% dans la tranche d'âge 0-23 mois (9, 10).

Ces chiffres sont en accord avec une revue systématique récente publiée en 2019 rapportant que plus d'un quart des enfants de moins de 18 mois, soit 26,9% [20,1-33,7], présentent des symptômes quotidiens du RGO et que la fréquence diminue progressivement pour une quasi-disparition à l'âge d'un an (11). Cette étude conclut également que la prévalence des symptômes du RGO varie considérablement selon la méthode de recueil et les critères définissant ces symptômes.

C'est un motif fréquent d'inquiétude des parents : une étude a estimé que 20 à 25% des parents dans le monde consultent au moins une fois un médecin pour des régurgitations du nourrisson (12).

1.2.1.4. Distinction entre RGO physiologique et pathologique difficile chez le nourrisson

Bien que la définition du RGO pathologique soit bien encadrée par le consensus de 2009 et les recommandations de 2018, il n'est pas toujours simple d'en faire le diagnostic. Aucun signe n'est vraiment spécifique :

- les pleurs, l'irritabilité, les troubles du sommeil peuvent avoir d'autres étiologies ;
- les régurgitations sont un symptôme caractéristique du reflux chez le nourrisson, mais ne sont ni nécessaires ni suffisantes pour établir un diagnostic de RGO pathologique car elles ne sont ni sensibles ni spécifiques (4).

En l'absence de définition d'un seuil de fréquence au-delà duquel ils sont pathologiques, les symptômes décrits relèvent d'un continuum de situations entre physiologique et pathologique difficiles à différencier. Le nourrisson n'ayant pas la capacité cognitive de verbaliser les symptômes ressentis, le diagnostic repose sur l'interprétation et le signalement de ces signes par un tiers, le parent généralement. Ces signes peuvent être surestimés.

Un questionnaire d'évaluation des symptômes du RGO du nourrisson « I-GERQ-R » a été validé en tant que stratégie diagnostique pour différencier RGO physiologique et RGO pathologique (13). Cependant plusieurs études ayant utilisé ce questionnaire montrent des résultats discordants notamment au niveau de sa sensibilité et de sa spécificité (14).

Aucun outil de diagnostic standard n'existe donc pour le diagnostic du RGO pathologique chez le nourrisson.

Pourtant, le consensus international de 2009 précise bien que les nouveau-nés (1 à 30 jours) et les nourrissons (> 30 jours à < 1 an) en bonne santé, présentant des symptômes de reflux non gênants et sans complications, ne devraient pas recevoir un diagnostic de RGO pathologique (4).

1.2.1.5. Syndrome de Sandifer : une entité particulière rare mais à côté de laquelle il ne faut pas passer¹

Le syndrome de Sandifer est un trouble du mouvement de type dystonie paroxystique survenant en association avec un RGO. Sa prévalence est inconnue. La maladie débute généralement dans la petite enfance. Les mouvements dystoniques sont caractérisés par une posture anormale de la tête et du cou (torticolis) et par une courbure importante de la colonne vertébrale.

En l'absence de RGO évident, ce syndrome est fréquemment diagnostiqué à tort comme une épilepsie, des spasmes infantiles ou une dystonie paroxystique. **Le diagnostic précoce est essentiel, car la mise en place d'un traitement efficace contre le RGO fait disparaître le trouble du mouvement.**

1.2.2. Les principaux diagnostics différentiels

1.2.2.1. L'allergie alimentaire aux protéines de lait de vache (APLV)

L'APLV non IgE médiée peut entraîner les mêmes symptômes qu'un RGO pathologique. Son incidence est de 2 à 3 % pendant la première année de vie (15). En pratique, le diagnostic se fait souvent par une éviction-réintroduction des protéines de lait de vache.

1.2.2.2. La sténose hypertrophique du pylore

Il s'agit d'une obstruction de la lumière du pylore par une hypertrophie musculaire des fibres circulaires de ce sphincter. Elle touche 1 à 4 enfants pour 1 000 naissances vivantes, préférentiellement les garçons. Elle apparaît généralement après un intervalle libre, dans les 2 à 8 semaines après la naissance et se caractérise par des vomissements en jet isolés chez un nourrisson jusque-là en bonne santé et dont l'appétit est conservé. Le diagnostic est échographique et la prise en charge est une urgence chirurgicale (16).

1.2.3. État des lieux des pratiques

1.2.3.1. Une prise en charge essentiellement en médecine générale, avec des difficultés diagnostiques parfois rapportées

L'enquête observationnelle française EPI-PHARE illustre le rôle prépondérant des généralistes, à l'origine de **73% des prescriptions pédiatriques d'IPP en ville** (données SNDS de 2015) (17).

Des études menées dans le cadre de thèses de médecine se sont intéressées aux difficultés rencontrées par le médecin généraliste face à un RGO du nourrisson :

- Une enquête menée en 2020 auprès de 201 médecins généralistes de Midi-Pyrénées décrit des difficultés à appréhender le diagnostic de RGO pathologique pour certains d'entre eux. Par exemple, 47% suspectaient un RGO pathologique devant des régurgitations pluriquotidiennes après les tétées ; près de la moitié ne considérait pas les érosions dentaires comme un signe évocateur (18) ;
- Une autre enquête réalisée en 2017 sur 114 médecins généralistes rapporte que la moitié (48%) a le sentiment d'être insuffisamment formé au sujet du RGO du nourrisson et que 70% seraient

¹ Orphanet, le portail des maladies rares et des médicaments orphelins : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=71272

intéressés par une formation complémentaire (formation continue, site internet, recommandations HAS ou plaquette d'information). A noter que les médecins interrogés étaient globalement plus jeunes que la moyenne des médecins généralistes (19).

En revanche, plus les médecins sont à l'aise avec le sujet, moins ils prescrivent de traitements médicamenteux (19).

1.2.3.2. Une consommation d'inhibiteurs de la pompe à protons non négligeable et en constante augmentation

La classe des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) est très largement prescrite en France. Plus de 16 millions de personnes en ont reçu au moins une délivrance en 2019, essentiellement des personnes de plus de 65 ans (60,8% des délivrances, source SNIIRAM) (1). Mais la consommation apparaît également non négligeable chez les plus jeunes. Plusieurs études permettent d'estimer la fréquence de prescription dans la tranche d'âge 0 – 2 ans :

- 4,8% (112 187 / 2 351 641) en 2015, selon l'enquête d'utilisation EPI-PHARE (17) ;
- 5,3% (113 400 / 2 151 680) en 2019, selon le rapport de l'Assurance Maladie de 2021, source SNIIRAM (1) ;
- 6,1% en 2018-19 selon l'analyse INSERM-ANSM des données de remboursement du SNDS (20).

Une seule étude a spécifiquement investigué la tranche d'âge 0 – 1 an : l'exploitation des données du SNDS de 2016 rapporte une **consommation d'IPP chez 6% des enfants de moins de 1 an**. (21, 22). Ce pourcentage apparaît d'autant plus non négligeable qu'aucun IPP n'avait d'indication dans cette tranche d'âge.

Malgré les recommandations qui encadrent leur prescription, la consommation d'IPP chez les enfants est en augmentation. L'analyse INSERM-ANSM des prescriptions médicamenteuses en pédiatrie ambulatoire décrit une augmentation de 42% des prescriptions d'IPP entre 2010-2011 et 2018-2019. Cette augmentation atteint 382% chez les enfants de moins de 6 semaines, 2,1% d'entre eux ayant eu au moins une prescription d'IPP en 2018-2019 (données SNDS) (20).

Face à cette fréquence élevée des prescriptions, le rapport de l'Assurance Maladie de juillet 2019 rappelle que l'utilisation des IPP est discutée chez le petit enfant compte-tenu des éventuels effets indésirables (22).

1.2.3.3. Un mésusage des IPP, parfois lié à des difficultés de mise en œuvre des recommandations

La fréquence élevée des prescriptions est associée à une utilisation excessive des IPP, en dehors des recommandations de bonnes pratiques :

- L'étude observationnelle transversale française menée en 2008 sur un échantillon de 404 médecins généralistes et 180 pédiatres représentatifs rapporte que 10% des enfants de 0 à 23 mois ayant un RGO physiologique recevaient un traitement par IPP (9) ;
- Une enquête menée en 2020 auprès de 201 médecins généralistes de Midi-Pyrénées montre que 56,2% ont prescrit des IPP en l'absence de preuves de RGO pathologique (18) ;
- Une étude rétrospective menée dans les départements pédiatriques de l'hôpital universitaire de Bordeaux en 2019 rapporte que 10% des enfants de moins de 1 an (69/666) ont reçu des IPP et que 77% de ces prescriptions relevaient d'un RGO sans complication authentifiée (23).

Le diagnostic de RGO pathologique peut être posé par excès. Les raisons de ce surdiagnostic les plus souvent évoquées sont des difficultés inhérentes à la réalisation d'une pH-métrie ou d'une endoscopie chez des jeunes enfants, des difficultés d'accès à un avis spécialisé ou à un examen

complémentaire (18, 23). L'anxiété parentale est également rapportée comme un déterminant de la prise en charge (24).

Une analyse de tendance réalisée par l'INSERM entre 2009 et 2019 illustre l'absence d'impact de la publication des recommandations françaises (25) et des recommandations internationales (6) sur la consommation d'IPP chez les moins de 2 ans (estimation des dispensations d'IPP à partir des données de vente d'un échantillon représentatif de pharmacies françaises, base de données Xponent, IQVIA) (26).

En 2020, dans le cadre de ses travaux de réévaluation des IPP en population générale (27), la commission de la Transparence de la HAS a recommandé la diffusion de messages adaptés pour lutter contre le mésusage des IPP, notamment chez les nourrissons et les jeunes enfants où les situations justifiant leur prescription devraient être rares.

1.2.4. États des lieux documentaires

Une analyse préliminaire des données disponibles² publiées depuis 10 ans a montré une littérature globalement de faible niveau de preuve.

Recommandations existantes :

- 2018, Recommandations conjointes des sociétés nord-américaine et européenne de gastro-pédiatrie NASPGHAN / ESPGHAN : « Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines »
- 2019, Recommandations australiennes du Royal Children's Hospital Melbourne : « Gastroesophageal reflux disease in infants » + fiche pour médecins généralistes et fiche pour parents
- 2015, NICE guideline : « Gastro-oesophageal reflux disease in children and young people : diagnosis and management, NICE »
- 2015, Recommandations américaines de American academy of family physicians : « Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children »
- Société canadienne de pédiatrie, point de pratique : « la prise en charge médicale du reflux gastro-œsophagien chez les nourrissons en santé »

Revue systématique de la littérature :

Une dizaine de revues systématiques/méta-analyses ont été identifiées.

Production HAS : Commission de la Transparence

- Rapport d'évaluation des IPP, septembre 2020 ;
- Avis sur NEXOCET oméprazole, du 1er juin 2022 ;
- Fiche BUM « bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons », septembre 2022.

La littérature disponible fait état d'une prise en charge consensuelle avec une démarche diagnostique essentiellement clinique, la réassurance parentale et des mesures hygiéno-diététiques en première intention et un recours limité aux traitements pharmacologiques.

1.3. Enjeux

- Différencier régurgitations simples et RGO pathologique et ne proposer un traitement pharmacologique qu'aux situations cliniques qui le nécessitent ;
- Éviter les investigations inutiles ;

² Recherche des recommandations de bonne pratique indexées dans MedLine et publiées depuis 01/01/2010 + analyse des sites internet des sociétés savantes françaises et internationales.

- Réduire les prescriptions non justifiées d'IPP ;
- Ne pas méconnaître les situations cliniques où des investigations complémentaires et des traitements sont nécessaires.

1.4. Cibles

Les cibles principales sont les médecins généralistes, les pédiatres ainsi que les parents :

- Personnes concernées : enfants jusqu'à 1 an et leurs parents ou la personne qui prend soin d'eux ;
- Professionnels concernés : médecins généralistes, pédiatres, médecins de PMI, gastro-pédiatres, pharmaciens d'officine, sages femmes, infirmières puéricultrices.

1.5. Objectifs

L'objectif principal de la fiche est d'améliorer la prise en charge du RGO de l'enfant de moins de 1 an et d'éviter les prescriptions inutiles voire dangereuses :

- Sensibiliser les médecins à mieux distinguer régurgitations simples et RGO pathologique et identifier les signes d'alerte en vue d'un diagnostic différentiel ;
- Informer les parents des différences entre régurgitations simples et RGO pathologique et les rassurer ;
- Favoriser la mise en œuvre des recommandations existantes pour proposer des soins adaptés aux besoins ou aux symptômes de l'enfant ;
- Limiter le recours aux IPP aux seules situations cliniques qui le nécessitent.

1.6. Délimitation du thème / questions à traiter

Les questions à traiter sont les suivantes :

- Régurgitations simples et reflux gastro-œsophagien pathologique : comment les différencier ?
- Comment prendre en charge les régurgitations simples du nourrisson ?
- Quelle démarche diagnostique devant une suspicion de RGO pathologique ?
- Quels traitements pour un RGO pathologique et place des IPP dans la stratégie ?

La prise en charge, hors diagnostic, du RGO pathologique chez les prématurés et chez les enfants souffrant d'affections sous-jacentes les prédisposant à des formes plus sévères et chroniques du RGO (atteinte neurologique, anomalies œsophagiennes congénitales, mucoviscidose, cardiopathie congénitale, hernie hiatale) est effectuée par le médecin spécialiste de la pathologie : elle est exclue du champ de ce travail.

2. Modalités de réalisation

- HAS
- Label
- Partenariat

2.1. Méthode de travail envisagée et actions en pratique pour la conduite du projet

La méthode retenue repose sur la « méthode d'élaboration des fiches mémo et des fiches pertinence » (HAS, 2016) :

- Recherche et analyse critique de littérature limitée aux recommandations françaises et internationales, méta-analyses et revues de littérature ;
- Rédaction du rapport d'élaboration et d'un projet de fiche. Compte-tenu de l'existence de recommandations récentes et de l'absence de controverses, le recours à un groupe de travail n'est pas nécessaire. La synthèse de la littérature et la rédaction des documents seront réalisées par la cheffe de projet HAS et une chargée de projet, désignée par le CNP de Pédiatrie sera chargée, en tant qu'expert du domaine, de la relecture des documents produits.
- Relecture externe par des experts professionnels et usagers. Le recours à un groupe de lecture permet d'élargir l'éventail des participants au travail et de diversifier les points de vue ;
- Analyse des avis des relecteurs avec la chargée de projet ;
- Consultation des parties prenantes et finalisation de la fiche ;
- Validation HAS.

2.2. Composition qualitative des groupes

- Groupe de travail : NA
- Groupe de lecture et parties prenantes :

Spécialité	Groupe de lecture	Parties prenantes
Médecine générale	4	CMG
Pédiatrie libérale	4	CNP de pédiatrie
Pédiatrie hospitalière de pédiatrie générale	2	CNP de pédiatrie
Gastro-pédiatrie	2	CNP de pédiatrie
Médecine de PMI	2	CNP de pédiatrie
Pharmacie d'officine	2	CPOPH
Sage-femme	2	CNP des sage-femmes
Infirmière puéricultrice	4	ANPDE
Représentants des usagers	2	associations familiales (UNAF) et collectif autour de la santé (CIANE)
Institutions	-	DGS, DSS, DGOS, CNAM, ANSM

2.3. Productions prévues

- Une fiche pertinence pour les professionnels de santé (médecins généralistes, pédiatres, infirmières puéricultrices) ;
- Un rapport d'élaboration ;
- Un document d'information à destination des parents.

3. Calendrier prévisionnel des productions

- Présentation du cadrage en CRPPI : 7 mars 2023
- Validation du cadrage au collège de la HAS : 22 mars 2023
- Consultation du groupe de lecture : juin / juillet 2023
- Consultation des parties prenantes : T3 2023
- Examen par la CRPPI, le Collège de la HAS : T3/T4 2023
- Publication : T4 2023

Références bibliographiques

1. Assurance Maladie. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Propositions de l'Assurance Maladie pour 2022. Paris: CNAM; 2021.
https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2021-07_rapport-propositions-pour-2022_assurance-maladie_3.pdf
2. Assurance Maladie. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Propositions de l'Assurance Maladie pour 2023. Paris: CNAM; 2022.
https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2022-07_rapport-propositions-pour-2023_assurance-maladie_1.pdf
3. National Institute for Health and Care Excellence. Gastro-oesophageal reflux disease in children and young people: diagnosis and management. NICE guideline. London: NICE; 2015.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng1/resources/gastrooesophageal-reflux-disease-in-children-and-young-people-diagnosis-and-management-pdf-51035086789>
4. Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, Gold BD, Kato S, Koletzko S, *et al.* Consensus factuel international sur la définition du reflux gastro-œsophagien pathologique en pédiatrie. *Arch Pediatr* 2010;17(11):1586-93.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2010.08.030>
5. Paediatric Improvement Collaborative. Gastroesophageal reflux disease in infants. Clinical practice guidelines. Melbourne: The Royal Children's Hospital; 2019.
https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Gastroesophageal_reflux_disease_in_infants/
6. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F, *et al.* Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66(3):516-54.
<http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000001889>
7. Gilger MA, El-Serag HB, Gold BD, Dietrich CL, Tsou V, McDuffie A, *et al.* Prevalence of endoscopic findings of erosive esophagitis in children: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47(2):141-6.
<http://dx.doi.org/10.1097/mpg.0b013e31815eeabe>
8. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151(6):569-72.
<http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1997.02170430035007>
9. Martigne L, Delaage P-H, Thomas-Delecourt F, Bonnelye G, Barthélémy P, Gottrand F. Prevalence and management of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: a nationwide cross-sectional observational study. *Eur J Pediatr* 2012;171(12):1767-73.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00431-012-1807-4>
10. Gottrand F. Reflux gastro-œsophagien. Dossier thématique : initiation à l'hépatogastroentérologie pédiatrique. La lettre de l'hépatogastroentérologue 2009;XII(5).
11. Singendonk M, Goudswaard E, Langendam M, van Wijk M, van Etten-Jamaludin F, Benninga M, *et al.* Prevalence of gastroesophageal reflux disease symptoms in infants and children: a systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;68(6):811-7.
<http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000002280>
12. Tolia V, Wuerth A, Thomas R. Gastroesophageal reflux disease: review of presenting symptoms, evaluation, management, and outcome in infants. *Dig Dis Sci* 2003;48(9):1723-9.
<http://dx.doi.org/10.1023/a:1025486710231>
13. Kleinman L, Rothman M, Strauss R, Orenstein SR, Nelson S, Vandenplas Y, *et al.* The infant gastroesophageal reflux questionnaire revised: development and validation as an evaluative instrument. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(5):588-96.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2006.02.016>
14. Orenstein SR. Symptoms and reflux in infants: Infant Gastroesophageal Reflux Questionnaire Revised (I-GERQ-R)—Utility for symptom

- tracking and diagnosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2010;12(6):431-6.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11894-010-0140-1>
15. Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(6 Suppl 1):33-7.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62120-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62120-5)
16. Lecompte J-F, Gastaldi P, Bréaud J. Sténose hypertrophique du pylore [4-0018-N-10]. *Encycl Med Chir Pédiatrie* 2017;12(2).
[http://dx.doi.org/10.1016/S1637-5017\(16\)61590-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1637-5017(16)61590-9)
17. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Étude observationnelle à partir des données du SNDS. Saint-Denis: ANSM; 2015.
https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2020/04/EPI-PHARE_2018_utilisation_IPP.pdf
18. Si Belkacem L. Etude de la prescription des inhibiteurs de la pompe à protons dans le reflux gastro-oesophagien pathologique du nourrisson en médecine générale [Doctorat de médecine]. Toulouse: Université Paul Sabatier; 2020.
<http://thesante.ups-tlse.fr/3177/1/2020TOU31108.pdf>
19. Richard J. Prise en charge du reflux gastro-oesophagien physiologique du nourrisson par les médecins généralistes de Midi-Pyrénées 2017 [Doctorat de médecine]. Toulouse: Université Paul Sabatier; 2017.
<http://thesante.ups-tlse.fr/2074/1/2017TOU31174.pdf>
20. Taine M, Offredo L, Dray-Spira R, Weill A, Chalumeau M, Zureik M. Paediatric outpatient prescriptions in France between 2010 and 2019: A nationwide population-based study. *The Lancet Regional Health - Europe* 2021;7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100129>
21. Tuppin P, Riviere S, Deutsch D, Gastaldi-Menager C, Sabate JM. Burden of drug use for gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders in France: a national study using reimbursement data for 57 million inhabitants. *Therap Adv Gastroenterol* 2019;12.
<http://dx.doi.org/10.1177/1756284819853790>
22. Assurance Maladie. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Propositions de l'Assurance Maladie pour 2020. Paris: CNAM; 2019.
https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/rapport-charges_produit-2020_0.pdf
23. Arnoux A, Bailhache M, Tetard C, Rebouissoux L, Clouzeau H, Lamireau T, *et al*. Proton pump inhibitors are still overprescribed for hospitalized children. *Arch Pediatr* 2022;29(4):258-62.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2022.02.004>
24. Maupertuis Q. Les déterminants de la prise en charge du reflux gastro-oesophagien physiologique chez le nourrisson. Quels sont les déterminants de la prise en charge par les médecins généralistes du Loiret d'un nourrisson présentant un reflux gastro-oesophagien physiologique ? [Doctorat de médecine]. Tours: Université François Rabelais; 2016.
http://www.applis.univ-tours.fr/scd/Medecine/Theses/2016_Medecine_MaupertuisQuentin.pdf
25. Mouterde O, Chouraqui JP, Ruemmele F, Mas E, Bellaiche M, Groupe francophone d'hépatologie genp, *et al*. Cessons de prescrire des inhibiteurs de pompe à proton pour suspicion de reflux gastro-oesophagien, en dehors des indications justifiées ! *Arch Pediatr* 2014;21(7):686-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2014.04.030>
26. Yang S, Trinh NTH, Chalumeau M, Kaguelidou F, Ruemmele FM, Milic D, *et al*. Pediatric prescriptions of proton pump inhibitors in France (2009-2019): a time-series analysis of trends and practice guidelines impact. *J Pediatr* 2022;245:158-64.e4.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.01.041>
27. Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation des inhibiteurs de la pompe à protons (spécialités et génériques). Annexe. Avis définitif de la Commission de la Transparence. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_reevaluation_ipp_avisdef_cteval493.pdf