



HAL
open science

Impact du reflux gastro-œsophagien sur les microéveils et les bradycardies chez le nourrisson

Ophélie Cracco

► **To cite this version:**

Ophélie Cracco. Impact du reflux gastro-œsophagien sur les microéveils et les bradycardies chez le nourrisson. *Pédiatrie*. 2016. dumas-01320576

HAL Id: dumas-01320576

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01320576>

Submitted on 24 May 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
UFR DE MEDECINE D'AMIENS

ANNEE 2016

N°2016 - 1

IMPACT DU REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN SUR LES MICROEVEILS ET LES BRADYCARDIES CHEZ LE NOURRISSON

Thèse pour le doctorat en médecine (diplôme d'état)
Spécialité de pédiatrie

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 04 JANVIER 2016

par CRACCO Ophélie

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur BOUDAILLIEZ

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur TOURNEUX

Monsieur le Professeur TELLIEZ

Monsieur le Docteur LEKE

DIRECTEUR DE THÈSE : Monsieur le Professeur DJEDDI

Monsieur le Professeur Bernard BOUDAILLIEZ

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

(Pédiatrie)

Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de présider cette thèse.

J'ai eu la chance de vous rencontrer au cours de mon propre parcours, de bénéficier de votre enseignement et de vos précieux conseils. Votre unique regard sur la pédiatrie m'a aidée à me construire comme praticien.

Veillez trouver ici l'expression de l'estime et du profond respect que je vous porte.

Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Responsable du centre d'activité "Réanimation et soins continus de pédiatrie"

(Pédiatrie)

Pôle "Femme - Couple - enfant"

Tu me fais l'honneur de juger ce travail et je t'en remercie.

Je te remercie de l'enseignement prodigué au sein de ton service de réanimation pédiatrique et néonatale.

Tes conseils et ton expérience m'ont fait apprécier ta spécialité bien plus que je ne l'aurais imaginé !

Sois assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Frédéric TELLIEZ

Professeur des Universités

Directeur de L'Institut d'Ingénierie de la Santé

PériTox-Périnatalité & Risques Toxiques

UMR-I 01 Unité mixte INERIS

Vous avez aimablement accepté de juger ce travail.

Je vous remercie de l'encadrement que vous m'avez apporté durant mon parcours de recherche et de votre disponibilité à toute épreuve.

Vos conseils et votre rigueur scientifique m'ont été d'une aide précieuse.

Veillez trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon respect.

Monsieur le Professeur André LEKE

Praticien Hospitalier

Responsable du centre d'activité "Soins intensifs de néonatalogie et médecine néonatale"

(Pédiatrie)

Pôle "Femme - Couple - enfant"

J'ai pu vous rencontrer au sein de différents services, je vous remercie pour vos précieux conseils et pour votre expérience que vous m'avez fait partager. Vous avez aimablement accepté de juger ce travail.

Très sensible à cet honneur, je vous prie de trouver ici l'expression de mes remerciements.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Djamal-Dine DJEDDI

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Pédiatrie)

Responsable du centre d'activité "Pédiatrie médicale et médecine de l'adolescent"

Pôle "Femme - Couple - enfant"

Je vous remercie de l'enseignement prodigué au sein de votre service et durant mon travail de Master.

Votre rigueur, votre méthodologie et votre expérience m'ont fait progresser tout au long de ce travail. Vos exigences m'ont poussées à aller plus loin.

Veillez trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance et mes remerciements les plus sincères.

A toutes les personnes qui m'ont accompagnées au cours de mon internat entre le CH de St Quentin et le CHU d'Amiens.

Aux médecins et aux équipes paramédicales qui m'ont fait partager leurs connaissances, leurs expériences, leurs émotions et leur passion pour la pédiatrie.

Chacun de vous m'a aidé à m'accomplir en tant que médecin. Je vous en remercie infiniment.

Je remercie l'équipe de Peritox et particulièrement le Docteur Erwan STEPHAN-BLANCHARD et Monsieur Stéphane DELANAUD pour leur précieuse aide technique et leur disponibilité.

A mes co-internes, avec qui j'ai eu le plaisir de travailler en stage : Laura, Clémentine, Maxine, Phillipine, Aimen, Anne-Sophie, Noah, Marion, Anais, Hayat, Stéphanie, Antoine, Mélanie, Laure, Florian...et de partager des soirées sushis et autres.

A ma famille

A Bibi, Bobo ma sœur, mon frère vous serez toujours là pour moi et inversement malgré les milliers de km qui peuvent nous séparer.

A mes parents, pour leur amour et leur présence depuis ma naissance.

A mes grands parents pour leur bienveillance et leur amour tout au long de ces années.

A mon oncle, ma tante, pour leur soutien et leur amour.

A mes cousins, Alex, Camillou et Zigo, pour tous ces bons moments passés à vos côtés et tous ceux à venir.

Et à tout le reste de ma famille.

A mes Amies du Lycée, Anne-So, Anne, Marion et Flo, pour toutes les soirées ensemble à refaire le monde depuis plus de 10 ans déjà ! Un merci tout particulier à Alem pour son droit à l'image et à ses parents.

A mes amis du Lycée Clémenceau, Kekile, Jojo, Léa, Solène une année passée avec vous en prépa et vous êtes toujours là.

A mes amis de P1, Reyhan, Marie, Fanny, Chacha, Julie, Manue, Agathe, JB, pour cet externat passé à vos cotés, le Mexique, les voyages et tout le reste.

RESUME

Les micro-éveils (ME) sont des phénomènes adaptatifs indispensables aux évènements internes et externes survenant au cours du sommeil. Les ME empêchent le fractionnement du sommeil tout en permettant d'élever de façon transitoire la vigilance, pour se protéger d'un évènement potentiellement menaçant tel le reflux gastro-œsophagien (RGO). Le RGO est un phénomène très fréquent chez le nourrisson (de 50 à 100% suivant les auteurs). Des perturbations des ME sont suspectées d'être à l'origine de troubles cardio-respiratoires et de malaises. L'effet du RGO sur la survenue des ME est peu connu chez le nourrisson. Les caractéristiques des reflux (pH, durée, hauteur) et l'interaction avec les états de vigilance sur cette relation n'ont d'ailleurs jamais été considérées.

Dix sept nourrissons âgés de $30,3 \pm 25$ jours à l'inclusion, suspects de RGO pathologiques, ont été explorés par polysomnographie et pH-impédancemétrie œsophagienne.

Nos résultats révèlent que 30,2% des RGO ont provoqué un ME. Aucune association significative n'a été mise en évidence entre les ME, le type de reflux détecté par pH-métrie ou par impédancemétrie, le pH ou la hauteur de migration du reflux ou le stade de sommeil.

Les reflux détectés par impédancemétrie, présentant une migration rétrograde dans l'œsophage, étaient associés de façon plus importante (28,6%) à la survenue de bradycardies que les reflux uniquement détectés par pH-métrie (8,6%).

Nos résultats montrent l'importance de considérer l'interaction entre le RGO et le sommeil chez le nourrisson. La proportion plus importante de RGO en sommeil agité, soulève la question de la potentielle nocivité du RGO durant ce stade de sommeil, qui demeure une période de fragilité. Il semble important de réaliser des études prospectives multicentriques pour repérer la sous population de nourrissons à risque de malaise et susceptible de bénéficier d'exploration, permettant de dépister un RGO pathogène.

ABSTRACT

The arousals are essential adaptive phenomenon and maintaining in protecting the airways from internal and external events occurring during sleep. Arousals permit the protection of the child's airways by raising transiently vigilance after a potentially threatening event such as gastroesophageal reflux (GER). Arousals ensure the protection of the child's airways during sleep. "Physiological" GER is a very common phenomenon in children (between 50 and 100% of newborns according to research), and the dysfunction of this system is often suspected to be the cause of apparent life threatening events. The effect of GER on the occurrence of an arousal is not well known. The link between the characteristics of reflux (pH, time, height) and its effect on the vigilance states of the child during a period of arousal has never been considered.

Seventeen neonates ranging from 30.3 ± 25 day-old, with suspected GER disease were studied. Two tests were performed simultaneously a polysomnography and an esophageal pH-impedancemetry. Our results showed that 30.2% of arousals followed a GER. No significant association was found between arousals and the type of reflux detected by pH-monitoring, or impedance, or their pH, the height of reflux migration or the sleep stage.

Bradycardia occurred more often in patients having a reflux detected by impedance technique, which had a backward flow of gastric content into the esophagus, (28.6%) than reflux only detected by pH monitoring (8.6%).

Our results highlight the importance of considering the interaction between GER and sleep in neonates. The fact that GER occurs more often in active sleep, raises the question of the potential harmfulness of gastric reflux during sleep, which remains a fragile period. These results pave the way for multicenter prospective studies to identify the subpopulation of infant at risk of apparent life threatening events and may benefit from tests to detect pathogenic GER.

Sommaire

I.	ABREVIATIONS	14
II.	INTRODUCTION.....	15
III.	LE SOMMEIL DU NOUVEAU NE.....	16
A.	Les stades de sommeil	17
B.	Le rôle biologique du sommeil.....	18
C.	Les micro-éveils	19
IV.	LE REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN	21
A.	Définition.....	21
B.	Physiopathologie	21
C.	La pH-métrie et la pH-Impédancemétrie.....	22
V.	BUT DE L'ETUDE.....	23
VI.	MATERIEL ET METHODES	24
A.	Les locaux des explorations et conditions d'examen	24
B.	Population étudiée	25
C.	La polysomnographie	25
D.	Décodage des stades de veille/sommeil.....	27
E.	La pH-impédancemétrie	29
1.	Le pH-impédancemètre.....	29
2.	Principes de l'impédancemétrie.....	29
3.	Les sondes de pH-impédancemétrie	30
4.	Calibration et pose des sondes de pH-impédancemétrie.....	31
F.	Paramètres étudiés et traitement effectué.....	32

1.	Critères de détections des différents paramètres.....	32
a.	Critères de détection d'un reflux par pH-impédancemétrie.....	32
b.	Décodage des bradycardies.....	33
c.	Décodage des apnées.....	33
d.	Décodage des micro-éveils.....	33
2.	Périodes considérées dans le traitement.....	35
3.	Récapitulatif des paramètres étudiés.....	36
G.	Analyses statistiques.....	36
VII.	RESULTATS	37
A.	Partie générale	37
1.	Principales caractéristiques cliniques des enfants.....	37
2.	Profil du sommeil.....	38
3.	Profil général du RGO	38
B.	Influence des stades de sommeil sur les RGO.....	39
C.	Influence du RGO sur les micro-éveils	39
D.	Influence des RGO sur la fonction cardiorespiratoire	40
1.	Influence des RGO sur les bradycardies	40
2.	Influence des RGO sur les apnées.....	41
VIII.	DISCUSSION.....	42
IX.	CONCLUSION	48
X.	BIBLIOGRAPHIE	49
XI.	ANNEXES	54

Sommaire des figures

Figure 1. Modification, de la période fœtale à 20 ans, de la durée du sommeil, d'après Challamel et al.....	18
Figure 2. Micro-éveil détecté par polysomnographie avec le logiciel LabChart® : apnée, augmentation de la fréquence cardiaque et mouvement	19
Figure 3. Représentation d'un épisode de reflux acide par relaxation du SIO.....	21
Figure 4. Interactions entre les reflux, le niveau d'activité cérébrale et la sphère cardio-respiratoire.....	24
Figure 5. Principaux capteurs utilisés lors de la polysomnographie avec pH-impédancemétrie.....	27
Figure 6. Exemple de tracé polygraphique sur le logiciel Brainnet-Morpheus.....	28
Figure 7. Position de la sonde d'impédancemétrie dans l'œsophage.....	30
Figure 8. Exemple de tracé de pH-MII chez un nouveau-né avec le logiciel LabChart®.....	32
Figure 9. Représentation des périodes analysées : période de référence et après le reflux.....	35
Figure 10. Répartition des différents stades de sommeil dans la population étudiée	38
Figure 11. Répartition des RGO selon les stades de sommeil et la veille.....	39
Figure 12. Schéma des RGO ne pouvant pas être étudiés pour la survenue des apnées et des bradycardies.....	41

Sommaire des tableaux

Tableau 1 : Récapitulatif des paramètres étudiés.....	36
Tableau 2 : Caractéristiques des nourrissons étudiés.....	37
Tableau 3 : Distribution et durée des reflux.....	38
Tableau 4 : Récapitulatif des études sur la relation entre le RGO et les ME.....	43
Tableau 5 : Récapitulatif des études par pH-MII portant sur la relation entre le RGO et les apnées	46

I. ABREVIATIONS

BPM :	Battement par minute
ECG :	Electrocardiogramme
EEG :	Electroencéphalogramme
FC :	Fréquence Cardiaque (bpm)
GERD :	Gastro Esophageal Reflux Disease : reflux maladie
IR :	Index de reflux (en % du temps d'enregistrement)
ME :	Micro-éveil
MII :	Impédancemétrie intraluminale œsophagienne
MIN :	Mort inattendue du nourrisson
MSN :	Mort subite du nourrisson
MO :	Mouvement oculaire
pH-MII :	pH-impédancemétrie
PSG :	Polysomnographie
RA :	Reflux acide
RAIk :	Reflux alcalin
RFA :	Reflux faiblement acide
Reflux-pHM :	Reflux détecté par pH-métrie
Reflux-Imp :	Reflux détecté par impédancemétrie
RGO :	Reflux gastro-œsophagien
SA :	Sommeil Agité
SC :	Sommeil Calme
SIO :	Sphincter inférieur de l'œsophage
ST :	Sommeil transitionnel

II. INTRODUCTION

Le sommeil du nourrisson est différent de celui de l'adulte. A cette période, l'émergence des états de sommeil est considérée comme un des aspects les plus significatifs du développement et de la maturation cérébrale. Trois stades de sommeil se distinguent à cette période de la vie : le sommeil agité, le sommeil calme et le sommeil transitionnel ponctué par des périodes d'éveil. Les caractéristiques et les durées des différents stades de sommeil évoluent avec l'âge et représentent également un marqueur de développement ¹.

Les micro-éveils (ME) sont des phénomènes transitoires survenant pendant le sommeil qui se caractérisent par une élévation transitoire du niveau de vigilance, objectivée par des modifications neurovégétatives. Ils interviennent de façon spontanée ou en réponse à une stimulation endogène (comme les apnées) ou exogène. Ils constituent une réaction primordiale de protection. Face au danger de certains stimuli, ils permettent de rétablir l'équilibre interne de l'enfant, tout en limitant les perturbations du sommeil, délétères pour la croissance et le neuro-développement des enfants ².

Le lien potentiel entre la survenue de ME et la mort inattendue du nourrisson (MIN) est discuté. Il est admis que la diminution de survenue de ME face à un danger potentiel réduit les chances "d'auto-ressuscitation" du nourrisson et donc de survie. Ce fait augmente les risques de MIN ². Dans les années 1990, plusieurs études ont rapporté un retard de développement dans l'organisation du sommeil et une fréquence réduite des réveils chez les futures victimes de MIN ^{3,4}.

Récemment, la MIN est distinguée de la mort subite du nourrisson (MSN). La MIN est définie par "une mort survenant brutalement chez un nourrisson de moins de 2 ans alors que rien dans ses antécédents connus ne pouvait le laisser prévoir" ⁵. La MIN comprend désormais la MSN. La MSN correspond à des MIN restant inexplicables après une investigation approfondie ⁶ et aux décès dues à une pathologie aiguë, un accident, un traumatisme ou un empoisonnement ⁷. Basé sur des études épidémiologiques, Filiano et Kinney ont proposé un modèle de "triple risque" pour les MIN. Il combine trois facteurs essentiels: une vulnérabilité sous-jacente prénatale, un facteur de stress post-natal et une période critique du développement ⁸.

Les ME seraient des mécanismes de protection face aux reflux gastro-œsophagien (RGO), qui représenterait un stress post natal. Ces derniers seraient potentiellement inducteurs de malaises du nourrisson ⁹.

Ainsi, une étude de 2011 a révélé que 58,5% des nourrissons ayant présenté un malaise, présentaient un reflux acide (RA) significatif (détection par pH-métrie) ¹⁰.

Les mécanismes liant les ME à des stimulations sensibles de l'œsophage ne sont pas clairs. Des études ont montré que les RGO représentaient une stimulation endogène puissante à l'origine des ME ^{11,12}, en particulier en raison de l'acidité du contenu ⁹. Une étude plus récente, réalisée chez le nourrisson prématuré, a montré que dans 73,5% des cas, des stimulations spontanées de l'œsophage de type reflux induisaient des ME corticaux (modifications respiratoires : apnées, changement de rythme respiratoire) ¹³. Une autre étude sur le RGO spontané, retrouvait que 49% de ME suivaient ces RGO chez des nouveau-nés ayant un reflux-maladie (cf. Chapitre IV.B) ¹⁴. Selon les populations étudiées et la méthodologie d'exploration, la relation entre les stimulations œsophagiennes et les ME semble différente.

III. LE SOMMEIL DU NOUVEAU NE

Le sommeil est défini comme un état physiologique de relative inconscience et d'inaction des muscles volontaires. La période postnatale est une phase de maturation importante, notamment chez le nourrisson prématuré, caractérisée par une durée de sommeil représentant jusqu'à 80% de l'état comportemental ¹⁵.

Les états de sommeil, alternés de phases de veille, sont l'un des aspects les plus significatifs du développement du nourrisson. Ils se construisent et s'organisent dès la période fœtale. Les différents stades de sommeil sont caractérisés par des modifications synchrones des ondes électroencéphalographiques et des paramètres physiologiques (mobilité corporelle, rythme cardiaque, ventilation, régulation de la température...). L'organisation du sommeil des nouveau-nés diffère de celle des adultes. Sa structure et son évolution constituent des critères d'intégrité du système nerveux central et du développement neurologique de l'enfant ¹⁶.

A. Les stades de sommeil

La vigilance du nouveau-né se compose de 4 états ¹⁷ :

- **L'état de veille (V)** calme ou agité. La veille calme est un moment d'éveil attentif où le nouveau-né bouge peu. Il a les yeux ouverts et est conscient de son environnement. Cet état de veille, dans les premiers jours de vie, est limité à quelques minutes. Puis le nouveau-né va passer généralement en état de veille agitée. Cet état est beaucoup plus fréquent que les éveils calmes, le nouveau-né est peu attentif à son environnement au cours de ces périodes ;

- Le **sommeil agité (SA)** est caractérisé par un électro-encéphalogramme (EEG) rapide (4-6 Hz), continu et de faible intensité (50-80 μ V), avec présence de nombreux mouvements corporels et de mouvements oculaires rapides, souvent par salves. La respiration et la fréquence cardiaque sont irrégulières. Les enfants s'endorment généralement en SA jusqu'à l'âge de 3 mois ¹⁷ (Annexe 1).

- Le **sommeil calme (SC)** est défini par un EEG discontinu (ondes lentes de 0,5-3 Hz et synchrones jusqu'à 200 μ V, séparées par 2 à 40 s de tracé plat chez le nouveau-né prématuré) et une absence de mouvement oculaire. Au cours de ce stade, la respiration est très régulière, peu ample, assez lente, aux environs de 30 à 40 cycles/min. Les battements cardiaques sont réguliers, entre 120 et 140 battements/min.

Ce sommeil est très stable. Il n'est généralement interrompu par aucun éveil, sa durée est presque toujours la même, de 20 min environ (Annexe 2).

- Le **sommeil transitionnel (ST)** présente simultanément des caractéristiques du SA et du SC. Les périodes de ST sont généralement caractérisées par l'absence de mouvements oculaires durant un tracé EEG continu.

Ces différents stades de sommeil se distribuent de la façon suivante : le SA est majoritaire (40-60%), suivi du SC (30-40%) et du ST (10-20%). Avec l'âge, le pourcentage de SC va progressivement croître et celui de SA diminuer (Figure 1) ¹⁸.

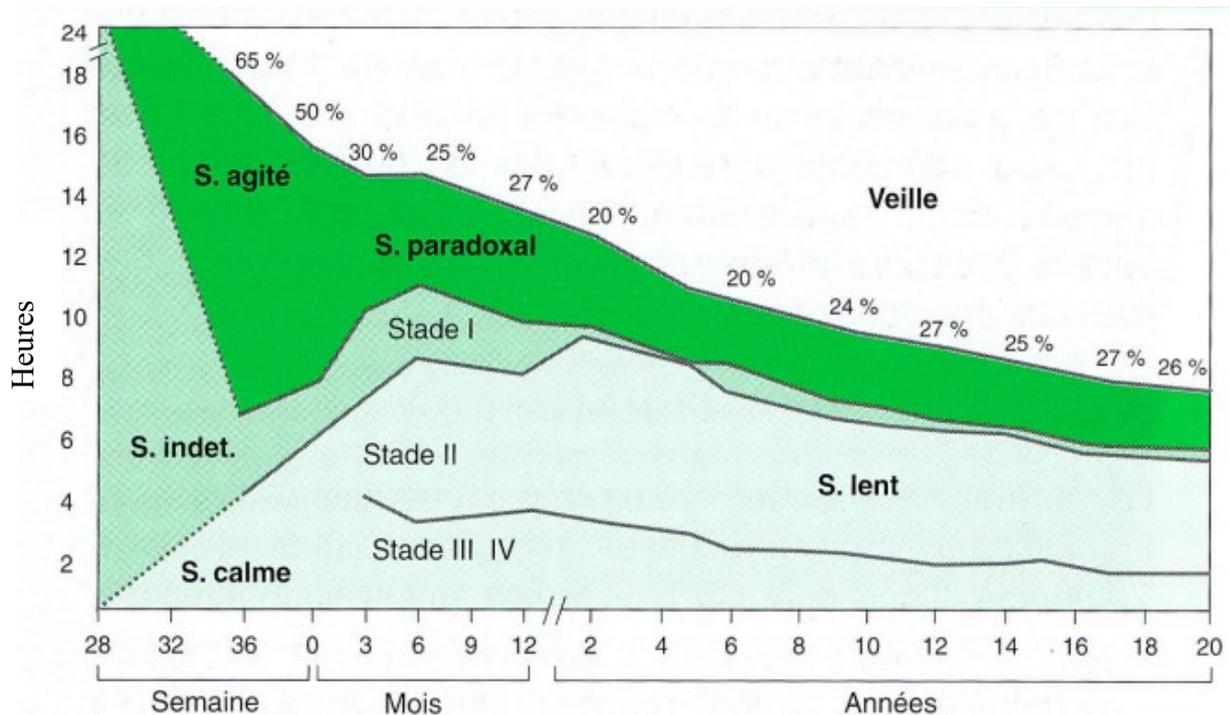


Figure 1. Modification, de la période fœtale à 20 ans, de la durée du sommeil ¹⁸.

(S. agité : sommeil agité, S. indet. : sommeil indéterminé, ancienne dénomination du sommeil transitionnel, S. calme : sommeil calme, S. lent : sommeil lent)

B. Le rôle biologique du sommeil

Les fonctions du sommeil sur l'organisme restent spéculatives chez l'adulte et encore plus chez le nouveau-né, bien qu'elles soient essentielles. Outre des rôles attribués dans la thermorégulation, la conservation d'énergie et la détoxification neuronale, le sommeil aurait également des fonctions au niveau du développement cérébral.

La grande quantité de sommeil, en particulier de SA dans la période néonatale, suggère que le sommeil est important pour le développement du cerveau et la plasticité synaptique en début de vie ¹⁵.

Des études récentes ont montré que le SA était un stade important pour l'acquisition et l'enregistrement des stimuli de l'environnement. Caractérisé par une haute activité neuronale endogène et une neuromodulation, le SA influencerait favorablement le développement neuronal précoce ¹⁵.

De même, des études sur le développement cérébral au cours du sommeil montrent que le SC pourrait être un processus de consolidation des nouvelles acquisitions au cours des états d'éveil, et jouerait un rôle dans la plasticité cérébrale ¹⁹.

C. Les micro-éveils

Un ME est un phénomène transitoire de courte durée pendant le sommeil, défini par l'apparition spécifique de modifications des signaux cardio-ventilatoires, électroencéphalographiques et de mouvements, sans entraîner de réveil conscient ²⁰.

Durant le sommeil des nouveau-nés et des nourrissons, des perturbations de l'environnement interne (modification des gaz du sang...) ou externe (augmentation de température...) peuvent être à l'origine de troubles cardio-respiratoires (principalement les apnées centrales associées ou non à des bradycardies et/ou à des désaturations). Ceux-ci peuvent mettre en jeu la vie des nourrissons s'ils ne sont pas corrigés à temps. Le ME est défini par une augmentation de la fréquence cardiaque, une modification de la respiration et la présence de mouvement corporel (Figure 2).

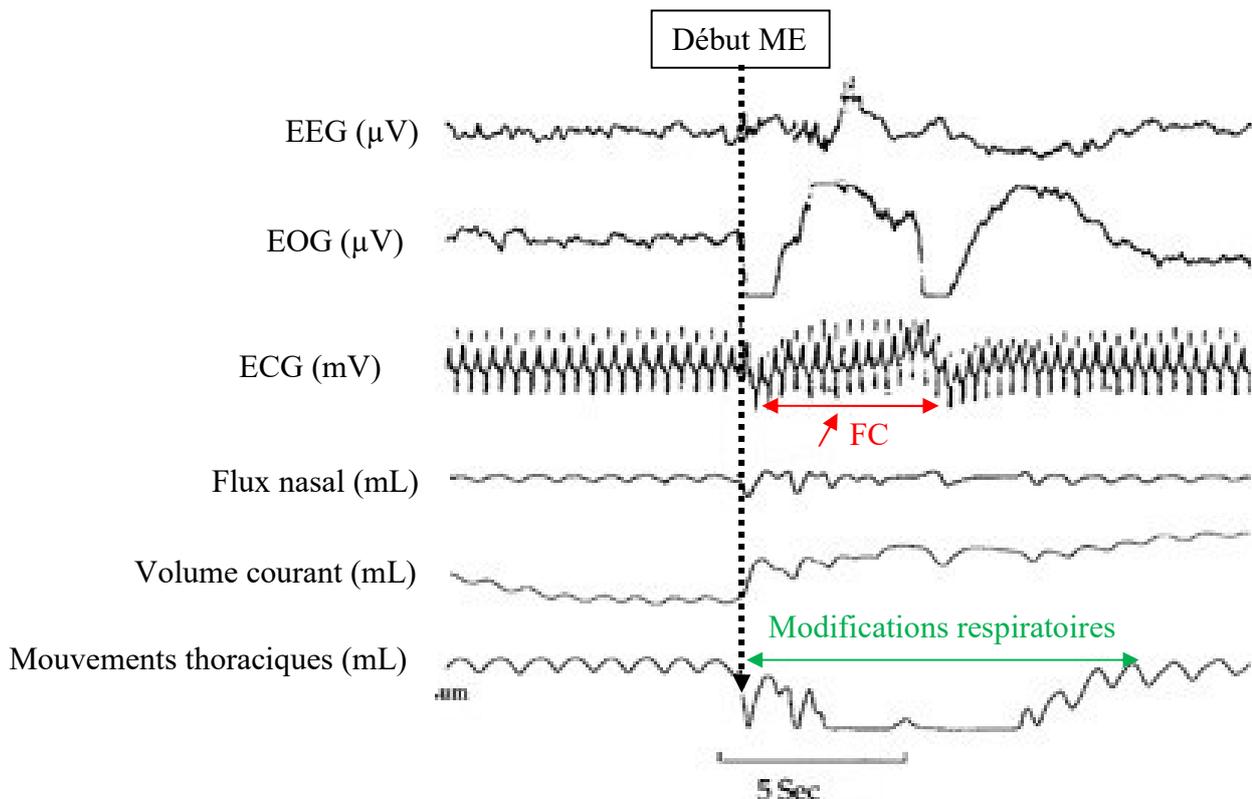


Figure 2. Exemple de micro-éveil (ME) détecté par polysomnographie ²¹. Le ME correspond à l'augmentation de la fréquence cardiaque et la variation des mouvements respiratoires. (ME: micro-éveil, EEG : électroencéphalogramme, EOG : électrooculogramme, ECG : électrocardiogramme)

Le ME lors du sommeil représente un important mécanisme de survie face à des dangers tels que l'hypotension ou l'apnée prolongée, et pourrait être altéré chez les victimes de la MIN²². Il fait partie du système de régulation du sommeil et permet de ramener à un état d'équilibre les paramètres physiologiques, notamment cardio-respiratoires²³.

Les ME jouent un double rôle : à la fois de protection face aux événements potentiellement ou clairement nocifs en permettant une réaction d'adaptation face à ces changements assurant ainsi le maintien de l'homéostasie, ainsi qu'un rôle d'adaptation de la longueur et de la profondeur du sommeil en fonction des demandes internes et externes de l'individu.

Tout dysfonctionnement des mécanismes de régulation des ME peut avoir un impact clinique. Un contrôle inadéquat des ME chez les nourrissons et les enfants est associé à une variété de troubles du sommeil.

Une propension excessive à faire des ME lors du sommeil est indicateur d'une importante fragmentation du sommeil, pouvant être liée à la survenue d'événements respiratoires (apnées...). Cette fragmentation favorise le développement d'interruptions répétées de sommeil, d'insomnie et une insuffisance de vigilance diurne et des performances ce qui peut altérer le développement et la maturation cérébrale des nouveau-nés. Une diminution spontanée des ME pendant le sommeil est quant à elle observée chez les victimes de MIN^{3,4}.

Un ME peut se produire "spontanément" lors du sommeil sans qu'il y ait eu une preuve physique d'une menace quelconque ou du moins mesurable. Il peut aussi être induit à la fois par des stimuli internes tels qu'une apnée ou un RGO ; mais également par des stimuli environnementaux externes tels que du bruit environnant, une stimulation tactile du sujet, une exposition à un jet d'air... Ces derniers peuvent être induits expérimentalement, ce qui permet d'évaluer les caractéristiques des ME, notamment leur seuil d'activation, en les exposant à ces différents environnements².

IV. LE REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN

A. Définition

Le RGO est caractérisé par la remontée intermittente et sans effort du contenu gastrique dans l'œsophage. Ces épisodes de reflux sont le plus souvent brefs, asymptomatiques et limités à la partie distale de l'œsophage²⁴. On définit le terme de refluât comme étant le produit du reflux. On parle de régurgitations lorsque le refluât arrive jusqu'à la bouche ou le nez. Il est alors le plus souvent constaté par les parents et représente un motif de plainte fréquent.

B. Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques responsables du RGO sont multiples. Les principaux sont les relaxations transitoires du sphincter infra-œsophagien (SIO). La Figure 3 illustre un épisode de reflux acide lors une relaxation du SIO.

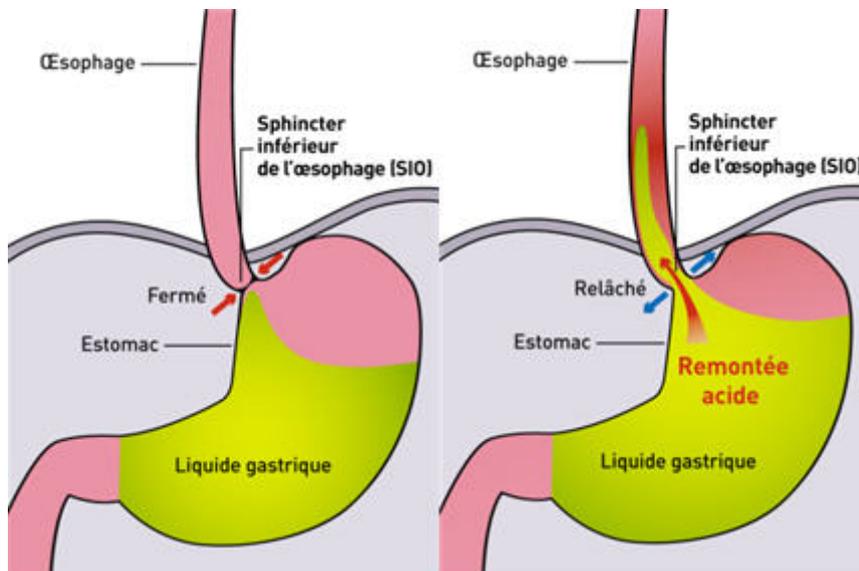


Figure 3 : Représentation d'un épisode de reflux acide par relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO)

Le RGO "physiologique" non compliqué affecte 40 à 65% des nourrissons dans les 12 premiers mois de la vie puis disparaît spontanément vers l'âge de 12 à 18 mois²⁴.

Le RGO peut se compliquer (5% des RGO à 12 mois). Ces complications sont regroupées sous l'expression anglo-saxonne « Gastro Esophageal Reflux Disease » (GERD) ou reflux-maladie. Ils comprennent notamment un inconfort digestif, une œsophagite, des difficultés respiratoires, un retentissement sur la croissance et/ou des malaises (2 à 22% des enfants de 3 à 18 ans atteints de RGO) ²⁵.

Les enjeux en matière de santé publique sont importants. Le RGO induit de nombreuses consultations médicales (1^{ère} cause de consultation pédiatrique ²⁵), et représente un coût important.

En fonction de la nature du contenu gastrique, le reflux peut être liquide, gazeux, mixte, acide ou non acide.

C. La pH-métrie et la pH-Impédancemétrie

Le diagnostic de RGO est avant tout clinique. Les caractéristiques du RGO sont explorées par la pH-métrie œsophagienne des 24 heures qui permet de mesurer le pH intra-œsophagien ²⁶.

Cette exploration digestive courante permet de quantifier la fréquence et la durée des épisodes acides (que l'on nommera **reflux-pHM**) circonscrits à la zone distale de l'œsophage. La pH-métrie ne permet pas de déterminer la hauteur du reflux ni de détecter les reflux non acides.

Les valeurs de pH intra-œsophagien physiologique admises sont situées entre 4 et 7. Un RGO acide est défini par un pH intra-œsophagien inférieur à 4 pendant au moins 10 secondes (mais cette durée varie légèrement selon les auteurs). Le pourcentage de temps total passé en reflux est l'index de reflux (IR en pourcentage du temps total d'enregistrement). La plupart des auteurs fixent la limite de l'IR entre le normal et le pathologique à 7% pour les enfants avant 12 mois ²⁷.

La pH-métrie œsophagienne présente des limites dans le cadre de l'exploration des reflux chez les plus jeunes patients. En effet, les enregistrements des nouveau-nés et des nourrissons sont parfois délicats à interpréter en raison du pH du reflux gastrique le plus souvent neutralisé par les repas lactés fréquents et la salive riche en bicarbonates. Les épisodes de reflux non acides (RFA : reflux faiblement acides pH entre 4 et 7 et RAlk : reflux alcalins pH>7) et la migration proximale du reflux ne sont pas détectés par la pH-métrie œsophagienne standard.

Actuellement, l'impédancemétrie intraluminaire multicanale œsophagienne (MII) permet, couplée à la pH-métrie classique, de détecter tous les types de reflux quelque soit leur pH (acide, ou non acide) et de leur nature (liquide, gazeux ou mixte). On parle de pH-impédancemétrie (pH-MII).

Nous nommerons ces reflux **reflux-Imp**. Le principe de la MII est basé sur les modifications de la valeur d'impédance entre les différents segments de l'œsophage (technique décrite dans la partie matériel et méthodes) lors du passage du bolus. L'impédance électrique (en Ohm, Ω) mesure l'opposition d'un circuit électrique au passage d'un courant alternatif (= la résistance pour un courant continu). La MII permet de détecter la fréquence et la hauteur de la migration du reflux ²⁸.

Récemment, de nouveaux travaux ont montré l'intérêt de remplacer la pH-métrie par la pH-MII. La pH-MII améliore la précision dans la détection et la caractérisation de tous les épisodes de reflux chez les nouveaux nés ^{28,29}.

La comparaison entre les 2 techniques chez des nourrissons de 2,5 mois a révélé que la pH-métrie ne détecte que 11,4% de l'ensemble des reflux détectés par la pH-MII. L'utilisation de la pH-MII montre que les RFA sont plus fréquents que les RA et peuvent représenter jusqu'à 70% des épisodes de reflux détectés par la MII chez les nouveaux nés prématurés et à terme ^{30,31}. Les RAk sont rares chez l'enfant.

Les valeurs normales des paramètres descriptifs des reflux-Imp n'ont pas encore été établies précisément chez les nouveau-nés et les nourrissons.

Cette technique d'évaluation du RGO est plus adaptée, tout particulièrement en post-prandial précoce lorsque le reflux est tamponné par l'alimentation et la salive.

V. BUT DE L'ETUDE

Les RGO représentent des stimuli endogènes souvent considérés comme à l'origine de troubles cardio-respiratoires chez les nourrissons. L'interaction entre le niveau d'activation cérébrale (états de vigilance et ME) et l'influence des caractéristiques des reflux sur cette relation ne sont pas clairement établies (Figure 4).

Notre objectif principal était de déterminer et préciser les caractéristiques des RGO (acidité, durée, hauteur) à l'origine des ME.

Notre objectif secondaire était l'étude des caractéristiques des RGO sur la survenue des bradycardies.

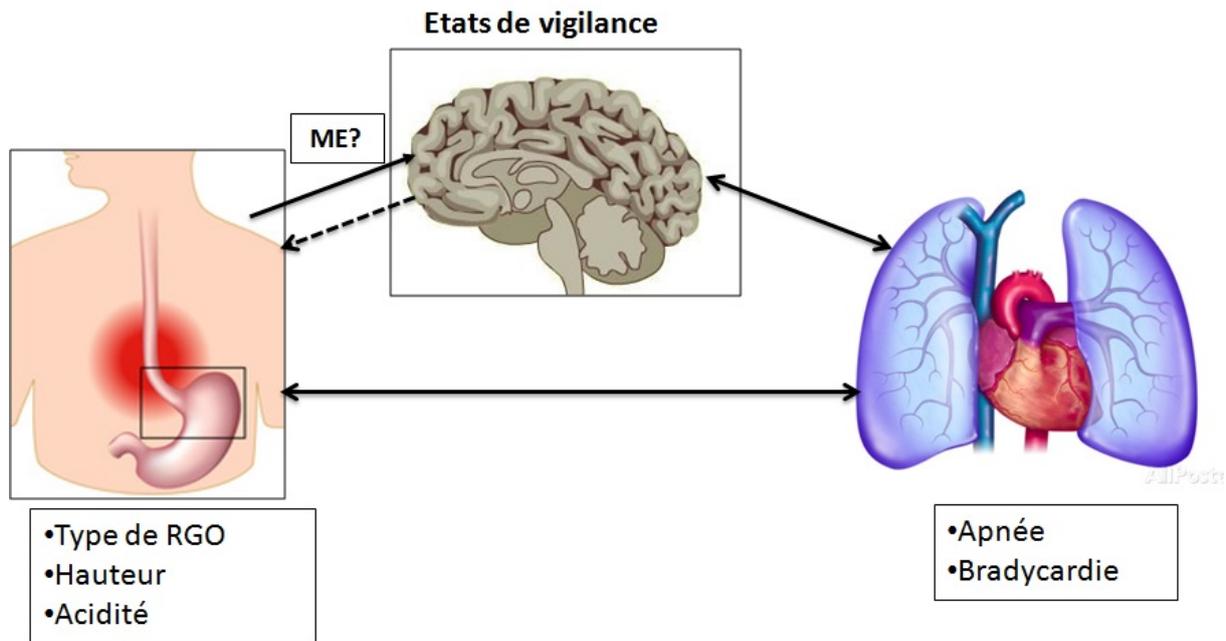


Figure 4. Interactions entre les reflux, le niveau d'activité cérébrale et la sphère cardiorespiratoire (RGO : reflux gastro-œsophagien, ME : microéveils).

VI. MATERIEL ET METHODES

A. Les locaux des explorations et conditions d'examen

Cette étude est basée sur des enregistrements issus d'explorations fonctionnelles polysomnographiques et de pH-MII. Les explorations ont toutes été réalisées dans la chambre de l'enfant dans l'unité de Gastroentérologie Hépatologie et de Nutrition Pédiatrique ou dans le Service de Réanimation néonatale et pédiatrique du Département de Pédiatrie du CHU d'Amiens. Aucun enfant exploré n'était en incubateur. Tous les enfants étaient positionnés en décubitus dorsal. Les conditions thermiques et hygrométriques dans le lieu d'exploration étaient contrôlées entre 22 et 24°C de température d'air et 50% d'humidité relative.

B. Population étudiée

Tous les nourrissons de moins de 6 mois, hospitalisés dans le département de pédiatrie du CHU d'Amiens pour la réalisation d'une pH-MII dans le cadre régurgitations récurrentes faisant suspecter une RGO, ont été inclus.

Tous les enfants qui présentaient une pathologie sévère et/ou susceptible de modifier les résultats (infections, cardiopathie, neuropathie, détresse respiratoire...) ont été exclus de l'étude. Aucun enfant n'était encore traité par des médicaments qui influencent les régurgitations et/ou la production de sécrétions gastriques : antiacides (antihistaminique type anti H₂, inhibiteurs de la pompe à protons...), les prokinétiques (Dompéridone, Métoclopramide...).

Le protocole de recherche présenté dans ce travail a été préalablement soumis au Comité de Protection des Personnes (CPP) Nord-Ouest II, conformément aux lois de protection des personnes se prêtant à des expérimentations biomédicales (Loi 88-1138, modifiée par la loi du 23 janvier 1990). L'avis était favorable. Le consentement éclairé et écrit des parents était demandé.

C. La polysomnographie

Tous les sujets ont bénéficié d'un enregistrement polysomnographique (Brainnet-Morpheus 3.75, MEDATEC®, Bruxelles, Belgique). Aucun n'avait eu de traitement sédatif. La chaîne d'enregistrement des signaux électro-physiologiques comprenait les signaux électroencéphalographiques, la détection des mouvements oculaires et corporels, un électrocardiogramme (ECG) et le signal respiratoire (Figure 5).

Les signaux hypniques permettant le décodage du sommeil comprenaient :

- Les EEG obtenus à partir de quatre dérivations rolando-occipitales droites et gauches à l'aide d'électrodes placées sur le cuir chevelu grâce à une pâte soluble à l'eau (EC2®, Astro-Med®, Inc, Grass Product group, West Warwick, RI02893, USA). Ces électrodes étaient maintenues en place par un petit bonnet de Surgifix® (Laboratoire Urgo, Chenôve, France).

La chaîne d'enregistrement était constituée de 4 électrodes de réception (temporales : Fp₁ et Fp₂ et centrales : C₃, C₄) et de 2 électrodes de référence sur les mastoïdes (A₁ et A₂) une électrode de terre (en position frontale) reliées à la boîte têtère du polysomnographe (PSG). L'échantillonnage était de 100 Hz, avec des filtres passe-haut à 0,3 Hz et passe-bas à 10 Hz.

- *Les mouvements oculaires (MO)* détectés par deux électro-oculogrammes, enregistrés grâce à 2 électrodes (Electrodes NEUROCOM®, COMEPA®, Saint Denis, France) disposées une au dessus de la paupière droite et l'autre en dessous de la paupière gauche des enfants.
- *Les mouvements corporels* enregistrés en continu pendant l'exploration à l'aide de 2 actimètres fixés sur le poignet et la cheville de l'enfant. Chaque boîtier contient un accéléromètre. Ces 2 boîtiers étaient reliés à la boîte têtère du PSG. L'actimétrie avait pour objectif de préciser les périodes de mouvements corporels, afin d'effectuer le décodage des stades de sommeil.

Les signaux cardiorespiratoires complétaient la chaîne d'enregistrement :

- *Un ECG* a été enregistré en utilisant les dérivations précordiales standards à partir de 3 électrodes précordiales obliques antérieures gauches (BBBCOM, COMEPA 166®, Saint Denis, France). Il a été utilisé pour la mesure de la FC.
- *Le signal respiratoire* (fréquence respiratoire), basé sur la pléthysmographie par inductance, a été recueilli à l'aide de sangles abdominales et thoraciques (capteurs SleepSense®, Saint Charles, IL, Etats-Unis) permettant de mesurer les variations de circonférence du thorax et de l'abdomen, durant les mouvements respiratoires. Les capteurs étaient reliés au PSG via la boîte têtère.
- *La saturation en oxygène sanguin* a été enregistrée en continu à l'aide d'un capteur d'oxymétrie de pouls néonatal (Oximax MAX-N, Tyco Healthcare group LP, Nellcor Puritan Bennett Division, CA, USA) positionné autour de l'hallux droit de l'enfant et relié au PSG.

Un enregistrement vidéo continu (par une caméra digitale Handycam® DCR-TRV270E Sony®) était effectué afin d'analyser le comportement et plus particulièrement de confirmer les MO, les mimiques du visage et les mouvements corporels de l'enfant. Il permettait de préciser les horaires de coucher, lever, repas, cris, pleurs et soins éventuels pendant l'enregistrement. Un projecteur infrarouge permettait de filmer les sujets dans des conditions de basse luminosité et en pleine obscurité. La caméra était reliée au PSG.

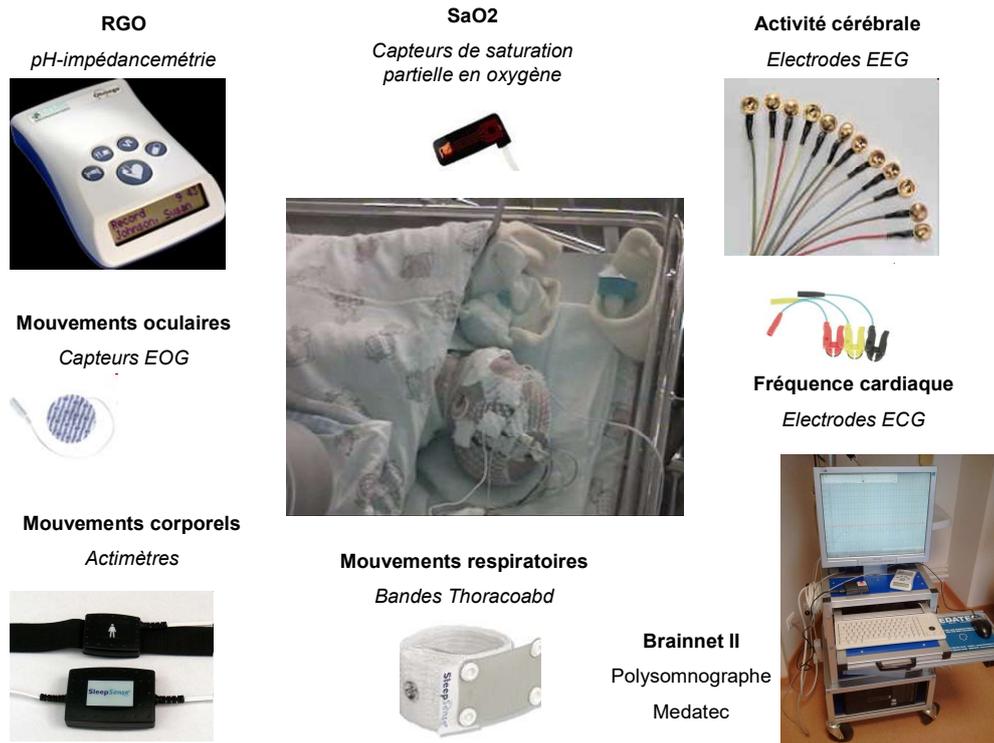


Figure 5. Principaux capteurs utilisés lors de la polysomnographie avec pH-impédancemétrie

D. Décodage des stades de veille/sommeil

Les stades de sommeil étaient différenciés selon les critères décrits par Curzi-Dascalova et Mirmiran par plage de 30 secondes sur la base de la concordance entre les signaux EEG et les MO¹⁷. Lorsque cela s'avérait nécessaire, les paramètres respiratoires étaient considérés pour faciliter l'analyse.

La veille était définie comme une période pendant laquelle les yeux de l'enfant étaient ouverts (scannant ou non l'environnement) et des mouvements corporels fréquents étaient notés. Des cris ou des pleurs étaient parfois observés. Le SA était défini par une activité EEG continue, avec la présence de MO, alors que le SC était caractérisé par la présence d'une activité EEG discontinue sans MO. Les périodes qui ne présentaient pas les critères pour le SA ou le SC (EEG discontinu avec MO ou EEG continu sans MO) étaient définies comme du ST.

La visualisation des signaux (Figure 6) se faisait de façon synchrone sur un écran d'ordinateur et donnait la possibilité de vérifier la qualité des tracés en temps réel. Une relecture *a posteriori* du tracé de PSG était nécessaire pour décoder les différents stades de sommeil et les ME. L'utilisation de la vidéo lors des explorations nocturnes permettait d'exclure les épisodes d'alimentation et d'intervention du personnel soignant.

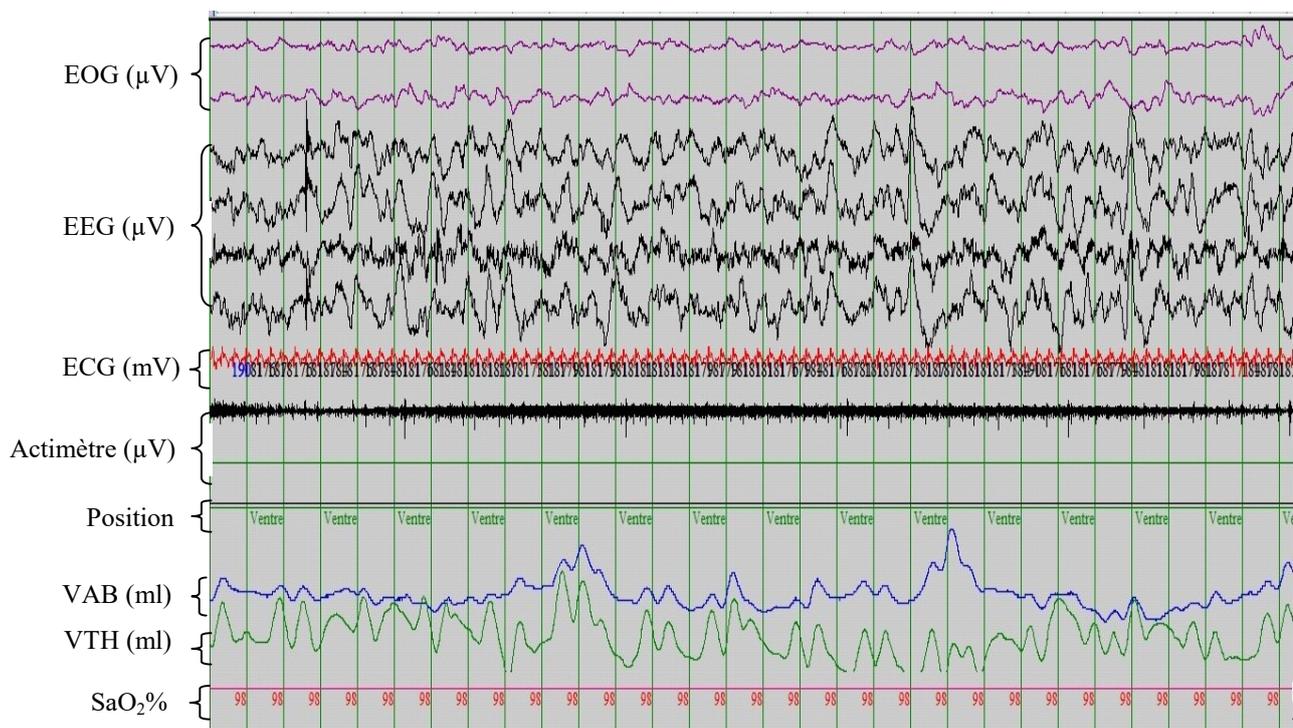


Figure 6. Exemple d'une plage de 30 secondes de tracé polygraphique en sommeil agité sur le logiciel Brainnet-Morpheus (MEDATEC®, Bruxelles, Belgique).

EOG : électro-oculogramme, EEG : dérivations de l'électroencéphalogramme, ECG : électrocardiogramme, VAB : mouvements au niveau de l'abdomen, VTH : mouvements au niveau thoracique, SaO₂ : saturation en O₂.

E. La pH-impédancemétrie

1. Le pH-impédancemètre

Le pH intra-œsophagien a été mesuré par un pH-MII (Ohmega® Medical Measurement Systems (MMS®), Enschede, Pays-Bas) selon les recommandations de la société européenne de gastroentérologie hépatologie et de nutrition pédiatrique (ESPGHAN) ²⁴.

Il comportait une interface propriétaire externe (Sleep Lab®, MMS®, Enschede, Pays-Bas) permettant une liaison et une acquisition synchronisée des signaux du pH-MII avec ceux du PSG. Cela a permis une parfaite synchronisation des signaux de pH-MII, avec les autres signaux physiologiques enregistrés.

A la fin de l'exploration, les signaux de pH-MII stockés étaient transférés vers un ordinateur pour une 1^{ère} étape d'analyse permettant de fournir les conclusions de l'examen selon les critères internationalement validés ²⁰.

2. Principes de l'impédancemétrie

La technique d'impédancemétrie est basée sur la capacité du reflux (principalement liquidien) à conduire l'énergie électrique. L'impédance Z est fonction du volume du compartiment hydroélectrolytique contenu dans la lumière œsophagienne.

L'impédance (Z) d'un corps est liée à la résistance spécifique déterminée lors de l'étalonnage (r), la longueur du corps (L), et le volume conducteur (V) :

$$Z = \frac{r.L^2}{V}$$

Les couples d'électrodes annulaires de la sonde d'impédancemétrie forment un segment de mesure dans lequel passe un courant d'amplitude donnée. Les variations de voltage enregistrées, entre les électrodes d'émission et de réception, donnent une mesure des variations d'impédance Z du milieu qui entoure le segment séparant les électrodes.

Lorsque les segments de mesure sont en contact avec la paroi œsophagienne, les électrodes en détectent la conductivité.

Le principe de mesure est alors basé sur la détection de la différence de conductivité des fluides (lait, salive, sécrétions...) d'une part et celle de la paroi œsophagienne d'autre part.

L'air a une conductivité quasi nulle et écarte la paroi des électrodes. Il augmente l'impédance. Par contre, le passage d'un liquide provoque une chute de l'impédance. Cette technique permet d'explorer de façon indirecte la motricité d'un organe ainsi que le transit des matières dans l'organe, en l'occurrence la propagation des bolus et le sens du transit car plusieurs couples d'électrodes sont intégrés dans la sonde (on parle d'impédancemétrie multicanale). La Figure 7 illustre la position de la sonde de pH-MII qui permettait la détection des reflux et de déterminer leur hauteur de migration dans l'œsophage.

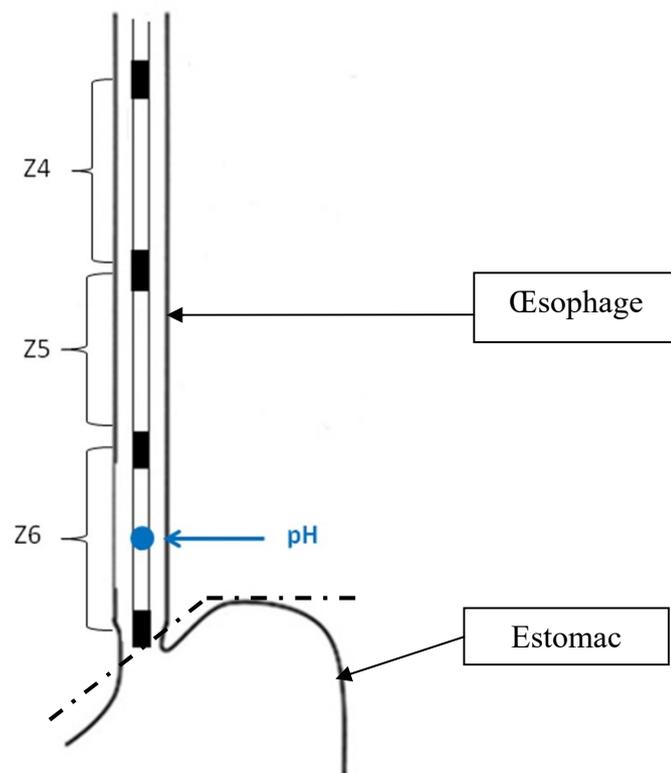


Figure 7. Position de la sonde d'impédancemétrie dans l'œsophage

(Z4 : canal Z4 délimité par l'électrode sus et sous jacente, Z5 : canal Z5, Z6 : canal Z6, pH : capteur de pH)

3. Les sondes de pH-impédancemétrie

Les sondes pédiatriques à usage unique K6011-EI-0633 (UNISENSOR AG®, Attikon, Suisses) possédaient un capteur électronique de pH ISFET (Ion Sensitive Field Effect Transistor) permettant de détecter et de mesurer de manière précise le pH des reflux. Ces sondes possédaient également 7 électrodes d'impédance sous forme de capteurs cylindriques de 2 mm séparées de 2 cm.

Chaque paire d'électrodes, connectée à un capteur d'impédance délivrait un courant électrique de faible amplitude (3 à 6 μ A), qui fournit 6 signaux d'impédance (Z1 à Z6, Z6 étant le plus distal par rapport à la bouche). Le signal d'impédancemétrie était mesuré par les 7 électrodes réparties le long de la sonde 2 par 2.

Pour des raisons de limitation du nombre de signaux possibles à enregistrer sur la colonne et de taille constitutionnelle de l'œsophage des nourrissons, seuls les signaux de Z6 à Z4 étaient exploitables.

4. Calibration et pose des sondes de pH-impédancemétrie

La calibration de l'électrode de mesure du pH était effectuée avant chaque exploration de pH-MII dans 2 solutions standard à pH 4 et pH 7.

La sonde de pH-MII était placée par voie intranasale. Cette sonde était ensuite fixée sur le nez par des bandes collantes (Steristrip®, 3M, Borken, Allemagne). L'extrémité de la sonde de pH-MII était positionnée dans la zone inférieure de l'œsophage telle que l'électrode de pH soit localisée selon la formule de Strobel²⁸:

$$\text{Distance narine - électrode de pH (en cm)} = \frac{\text{Taille}}{4} (\text{cm}) + 2$$

La bonne position de l'extrémité inférieure de la sonde a systématiquement été contrôlée (électrode de pH située à 3 cm au dessus du diaphragme) par une radiographie de thorax de face.

Le signal de pH enregistré était échantillonné à 1 Hertz, puis prétraité par une carte d'acquisition incorporée dans le boîtier de pH-MII. Les signaux d'impédancemétrie étaient échantillonnés à 50 Hertz.

L'analyse automatique de l'enregistrement du pH et de l'impédancemétrie œsophagienne a été faite à l'aide d'un logiciel dédié (MMS®, Enschede, Pays-Bas), puis systématiquement confirmé visuellement.

Le décodage des différents signaux a été réalisé à l'aide des logiciels Brainnet-Morpheus 3.75, (MEDATEC®, Bruxelles, Belgique) et LabChart® (ADInstruments, Bella Vista, Australia) (Figure 8).

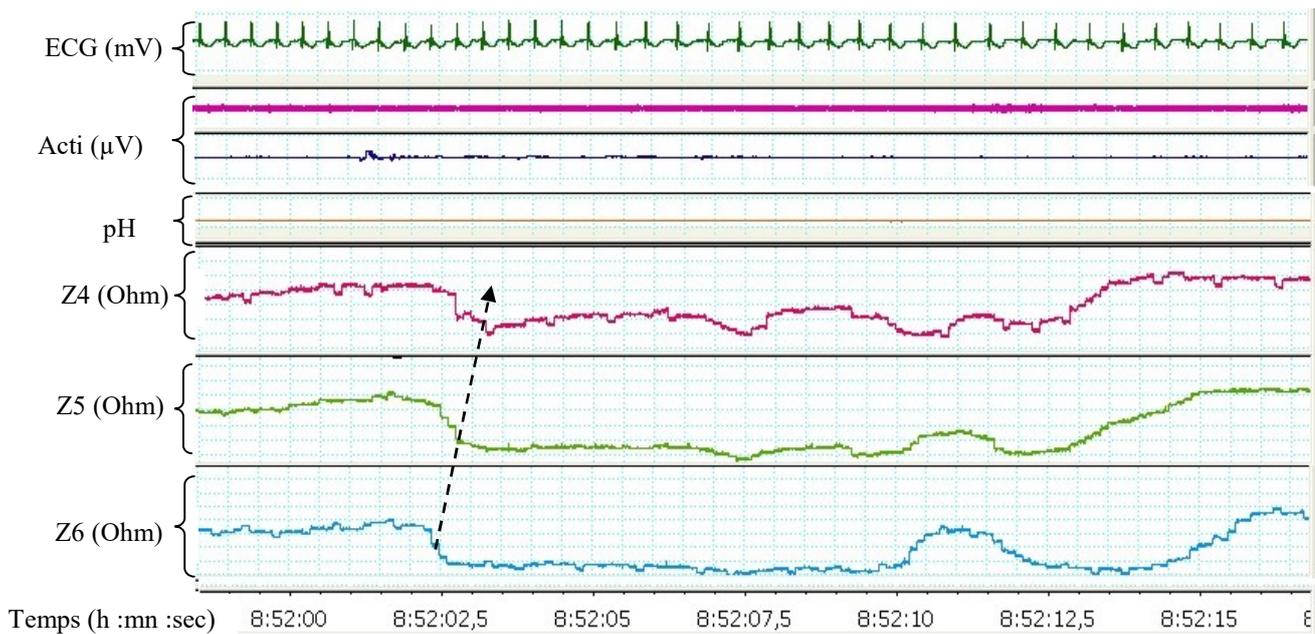


Figure 8. Exemple de tracé de pH-MII chez un nouveau-né avec le logiciel LabChart® (ADInstruments, Bella Vista, Australia, la flèche indique le reflux rétrograde).
(ECG : électrocardiogramme, Acti : actimètre, Z4-Z5-Z6 : canaux d'impédancemétrie)

F. Paramètres étudiés et traitement effectué

1. Critères de détections des différents paramètres

a. Critères de détection d'un reflux par pH-impédancemétrie

- **Un reflux liquide** était défini par une chute de 50% de la valeur de l'impédance (Ohm) de plus de 4 secondes. Cette chute devait démarrer au niveau de l'électrode d'impédance la plus distale Z6 (la plus proche du SIO) et concerner au minimum 2 canaux.

- **Un reflux gazeux** était défini par une augmentation rapide de la valeur de l'impédance (supérieure à 3000 Ω /seconde) et supérieure à 5000 Ω , apparaissant de manière simultanée au niveau de 2 électrodes de mesure et en l'absence de déglutition. Ce type de reflux n'est pas caractérisé par une valeur de pH.

- **Un reflux mixte** (liquidien et gazeux) était défini comme un reflux gazeux survenant immédiatement avant un reflux liquidien.

Pour notre étude, nous avons étudié exclusivement les reflux liquidiens.

- Un **reflux acide** était défini par un $\text{pH} < 4$. Nous considérons un reflux anormal (pH-métrie) lorsque l'index de reflux était supérieur à 7% ³².

b. Décodage des bradycardies

La bradycardie correspondait à une chute de la fréquence cardiaque (FC). Plusieurs définitions ont été publiées dans la littérature : chute de plus de 10% de la FC de base ³³, ou de la fréquence instantanée < 90 battements par minutes ³³ (BPM).

Dans ce travail, nous avons retenu la dernière définition pour définir les bradycardies car elle est adaptée à l'âge des nourrissons étudiés qui avaient en moyenne 1 mois.

c. Décodage des apnées

L'apnée, ou pause respiratoire, correspondait à un arrêt du flux au niveau des voies aériennes supérieures. La durée permettant de définir un épisode apnéique est variable selon les études : ≥ 3 sec ^{3,34,35}, > 5 secondes ¹⁵, > 10 secondes ¹⁶ ou > 20 secondes ³⁶. Une définition plus récente correspond à l'absence de mouvement respiratoire pendant plus de 2 cycles respiratoires ^{14,37}.

Les apnées ont été détectées à partir du signal respiratoire obtenu par pléthysmographie. Nous avons étudié les apnées dont la durée était supérieure à ≥ 3 secondes, ce qui correspondait à l'absence de mouvement respiratoire pendant plus de 2 cycles respiratoires, pour la population étudiée.

d. Décodage des ME

Nous avons étudié les ME sous-corticaux et corticaux. La différence entre les ME corticaux et les ME sous-corticaux est une modification relative de la fréquence de l'EEG pour les ME corticaux ²⁰. Cependant, chez les enfants de moins de 6 mois, cette distinction entre les ME corticaux et sous-corticaux sur la base d'une modification de l'EEG, reste discutée.

Pour la détection des ME, nous avons retenu la définition du Task Force Arousal Group²⁰ :

Un ME était identifié quand au moins 2 modifications neurovégétatives, parmi les 3 suivantes, étaient observées :

- Une augmentation de 10% de la FC max par rapport à une FC moyenne calculée sur une période de référence. Dans ce travail, nous avons calculé la FC moyenne sur les 10 secondes avant chacun des reflux. À l'aide du logiciel LabChart[®] (ADInstruments, Bella Vista, Australia), nous avons recherché l'existence d'un pic de FC dont la valeur entraînait une augmentation > 10% par rapport à la FC moyenne, et ceci dans les 10 secondes suivant le reflux.

- Une modification ventilatoire se traduisant par une augmentation de la fréquence respiratoire de 20% par rapport à une période de 10 secondes avant le reflux, et/ou un changement de l'amplitude du signal ventilatoire (une augmentation de 2 fois la normale ou apnée ou diminution de l'amplitude).

Dans notre étude, l'analyse de la modification de la respiration s'est faite de manière visuelle.

- La présence de mouvements corporels correspondait à toutes les périodes actives (mouvements d'au moins un des 2 actimètres) d'une durée supérieure à 1 seconde. Inversement, toute activité motrice isolée au sein d'une phase calme et durant moins de 3 secondes n'était pas considérée comme un mouvement.

A ces critères d'analyse s'ajoutaient quelques recommandations :

En SA, seules les modifications de la FC et des mouvements corporels sont considérées car la ventilation est par définition très irrégulière dans ce stade de sommeil.

Les ME corticaux sont définis par l'augmentation de la fréquence de l'EEG d'au moins 1 Hz pendant plus de 3 secondes.

2. Périodes considérées dans le traitement

Le début du reflux était défini comme $t=0$ quelque soit le paramètre étudié.

Nous avons considéré le reflux comme le stimulus potentiellement à l'origine de ME.

Afin de déterminer l'influence des reflux et de leurs caractéristiques sur la survenue des ME, nous avons analysé les modifications des signaux électrophysiologiques de la PSG survenant dans les 10 secondes qui précèdent et suivent l'épisode de reflux, sur une durée d'enregistrement de 12 heures pour chaque patient (Figure 9).

Cet intervalle de temps d'étude des ME est celui préconisé dans la littérature^{2,3}. La période précédant le reflux était considérée comme la période de référence.

Pour les modifications cardiorespiratoires, nous avons étudié ces mêmes signaux, 30 secondes avant le reflux (période de référence) et 30 secondes après le début du reflux. La latence de la réponse sympathique est estimée à 10 secondes³⁸, une durée supérieure à cette période est donc nécessaire pour l'étude des modifications cardio-respiratoires qui sont en partie sous le contrôle du système nerveux autonome.

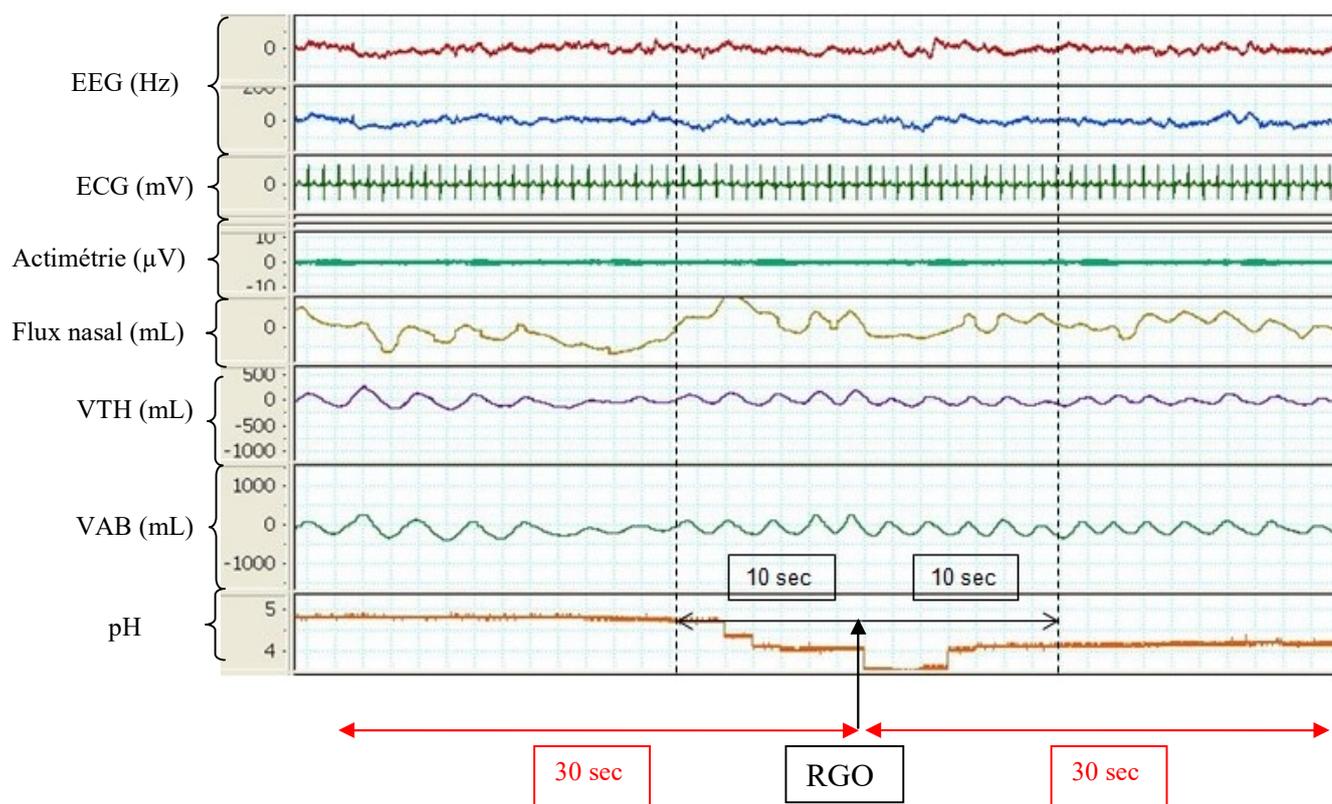


Figure 9. Représentation des périodes analysées : la période de référence avant le reflux et celle après le reflux

(EEG : électroencéphalogramme, Acti : actimètre, ECG : électrocardiogramme, VAB : mouvements au niveau de l'abdomen, VTH : mouvements thoraciques, pH : pH œsophagien, RGO : reflux gastro-œsophagien)

3. Récapitulatif des paramètres étudiés

Le récapitulatif des différents paramètres étudiés est résumé dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Récapitulatif des paramètres étudiés

Paramètres étudiés 10 sec et 30 sec avant le reflux	-	pH moyen avant le reflux
	-	Stade de sommeil
	-	Reflux pH ou Imp
	-	Type de reflux Imp
	-	Présence d'apnées avant le reflux
	-	FC moyenne avant le reflux (BPM)
	-	Présence de mouvement avant le reflux
Paramètres étudiés 10 sec et 30 sec après le début du reflux	-	pH moyen pendant le reflux
	-	pH minimum pendant le reflux
	-	Hauteur du reflux
	-	Durée du reflux (sec)
	-	Présence d'apnée 10 sec après le reflux
	-	FC moyenne pendant le reflux (BPM)
	-	FC maximale pendant le reflux (BPM)
	-	FC minimale pendant le reflux (BPM)
	-	Variation de la FC moyenne avant le reflux et la FC maximale pendant le reflux
-	Changement de la fréquence ou de l'amplitude respiratoire par rapport aux 10 sec avant le reflux	

(sec : secondes, BPM : battement par minutes)

G. Analyses statistiques

Nous avons réalisé l'ensemble de nos analyses statistiques sur les paramètres des reflux et cardio-respiratoires avec le logiciel de statistique Statview (version 5.0, SAS Institute Inc., Cary, NC)

La distribution des données ne suivant pas la Loi Normale selon le test de Kolmogorov-Smirnov, des tests non paramétriques ont été utilisés. Notre étude statistique a été réalisée sur 2 périodes distinctes, avant et après le début du reflux.

Un test du Chi2 a été réalisé pour étudier la répartition des ME selon le type de reflux détecté par pH ou pH-MII, le stade de sommeil, le niveau de pH, la hauteur du reflux. De même, nous avons utilisé un test du Chi2, pour l'analyse des événements cardiorespiratoires survenant dans les 30 secondes après le début du reflux.

Par ailleurs, un test du Chi2 a été utilisé afin de comparer la répartition des mouvements et/ou des apnées en fonction du type de reflux détecté par pH ou pH-MII, du stade de sommeil, du niveau de pH et de la hauteur du reflux.

Pour la comparaison des paramètres, le seuil de significativité considéré était $p < 0,05$.

VII. RESULTATS

A. Partie générale

1. Principales caractéristiques cliniques des enfants

Les principales caractéristiques des 17 sujets sont résumées dans le Tableau 2. Parmi ces nourrissons, 4 sont nés prématurément.

Tableau 2. Caractéristiques des nourrissons étudiés

n=17	
Terme de naissance (s.a)	36,6 ± 3,9
Terme lors de l'inclusion (s.a)	41,0 ± 2,7
Age à l'inclusion (jour)	30 ± 25
Poids de naissance (g)	2632 ± 863
Poids à l'inclusion (g)	3231 ± 644

(s.a : semaines d'aménorrhée ; g : gramme, Les résultats sont exprimés par la moyenne ± DS)

2. Profil du sommeil

La durée moyenne d'enregistrement chez les 17 enfants était de 882 ± 97 minutes dont 553 ± 46 minutes de sommeil (63%). En moyenne la durée du SA était de 349 ± 61 minutes (64%), du SC de 160 ± 45 minutes (28%) et du ST de 44 ± 31 minutes (8%) (Figure 10).

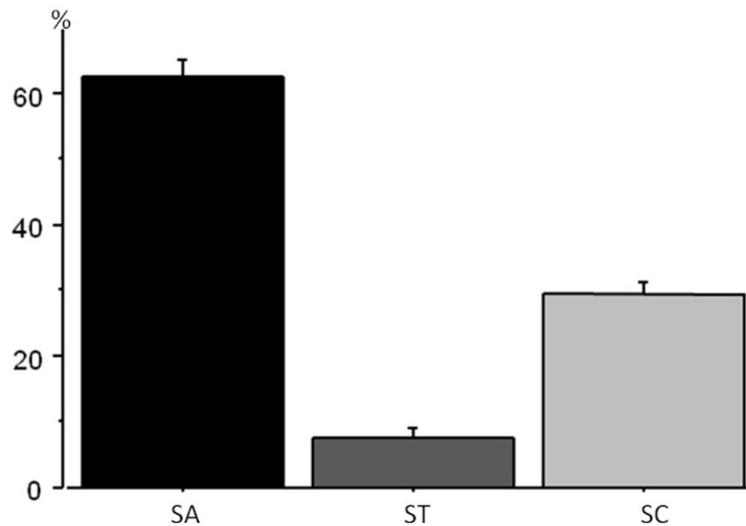


Figure 10. Répartition des différents stades de sommeil dans la population étudiée

(ST : Sommeil transitionnel, SC : sommeil calme, SA : sommeil agité)

3. Profil général du RGO

Nous avons détecté 422 reflux dont 349 reflux-Imp (82,7%) et 73 reflux-pHM (17,3%) (Tableau 3). L'index de reflux moyen était de $2,9 \pm 3,9\%$.

Tableau 3 : Distribution et durée des reflux

	Reflux-pHM	Reflux-Imp	Imp RA	Imp RFA	Total des RGO
Nombre (%)	73 (17,3%)	349 (82,7%)	88 (25,2%)	261 (74,8%)	422 (100%)
Durée moyenne (sec)	177 ± 243	$11,4 \pm 6,3$	$12,9 \pm 7,6$	$10,8 \pm 5,9$	$55,8 \pm 142$

(Reflux-pHM : RGO détecté par pH-métrie, Reflux-Imp : RGO détecté par impédancemétrie, Imp RA : RGO acide détecté par impédancemétrie, Imp RFA : RGO faiblement acide détecté par impédancemétrie)

Le stade de sommeil prédominant chez les sujets enregistrés était le SA.
Les RFA étaient les plus fréquents.

B. Influence des stades de sommeil sur les RGO

Les stades de sommeil influençaient significativement la fréquence des reflux (Figure 11).

Mais aucune différence significative de la répartition des RA et RFA détectés par impédancemétrie n'a été observée en fonction des stades de sommeil.

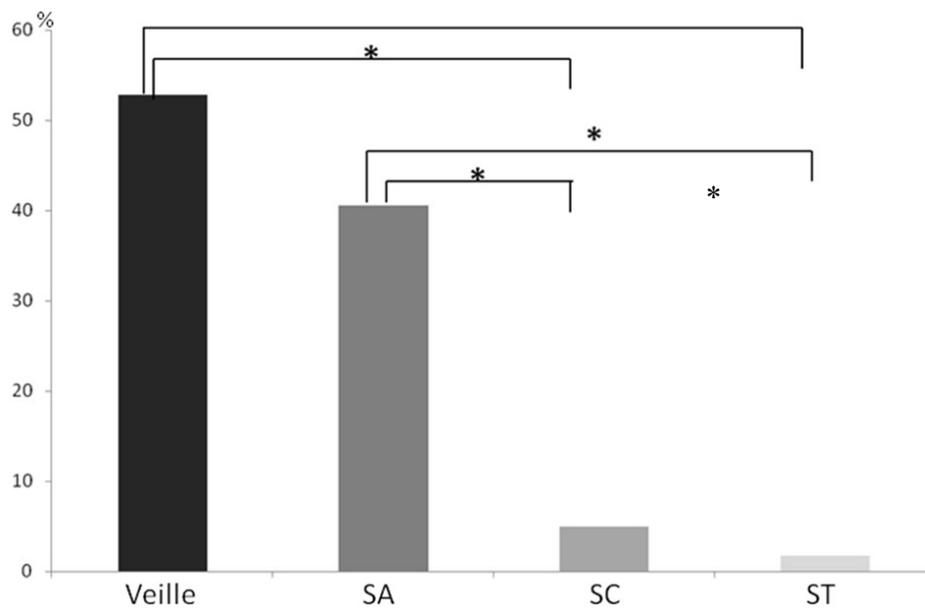


Figure 11 : Répartition des RGO selon les stades de sommeil et la veille

(*: $p < 0,05$, SA : sommeil agité, SC : sommeil calme, ST : sommeil transitionnel)

C. Influence du RGO sur les micro-éveils

Les 199 reflux détectés lors du sommeil, ont provoqué 60 ME (30,2%). La grande majorité de ces ME étaient sub-corticaux, 87,5%, et seulement 12,5% corticaux.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre la technique de détection (-pHM vs -Imp) et l'apparition d'un ME.

Parmi ces reflux, 26,1% des reflux-pHM et 31,4% des reflux-Imp ont provoqué un ME.

Concernant les reflux-Imp, 26,6% des RA ont provoqué un ME vs 33,7% pour les RFA.

Aucune association significative n'a été mise en évidence entre les stades de sommeil et la survenue de ME : en SA 31% des RGO sont suivis par un ME et 35% en SC.

Aucune influence significative de la hauteur des reflux dans l'œsophage (hauteur du reflux) n'a été observée sur la survenue des ME : 0% de RGO au niveau de Z6 ont provoqué un ME vs 22,6% au niveau de Z5 vs 34,5% au niveau de Z4.

D. Influence des RGO sur la fonction cardiorespiratoire

1. Influence des RGO sur les bradycardies

On observait une augmentation de la survenue des bradycardies après les reflux-Imp par rapport au reflux-pHM (respectivement 26,8% vs 8,6%; $p < 0,05$). Aucune influence du pH des reflux n'a été observée sur cette relation.

La survenue de bradycardies semble expliquée par le niveau de la hauteur du reflux (en Z6 0%, en Z5 38%, en Z4 22,6% et au niveau de la sonde de pH 6,6% ; $p < 0,05$) (Figure 12).

Aucun effet des stades de sommeil sur la survenue des bradycardies n'a été observé.

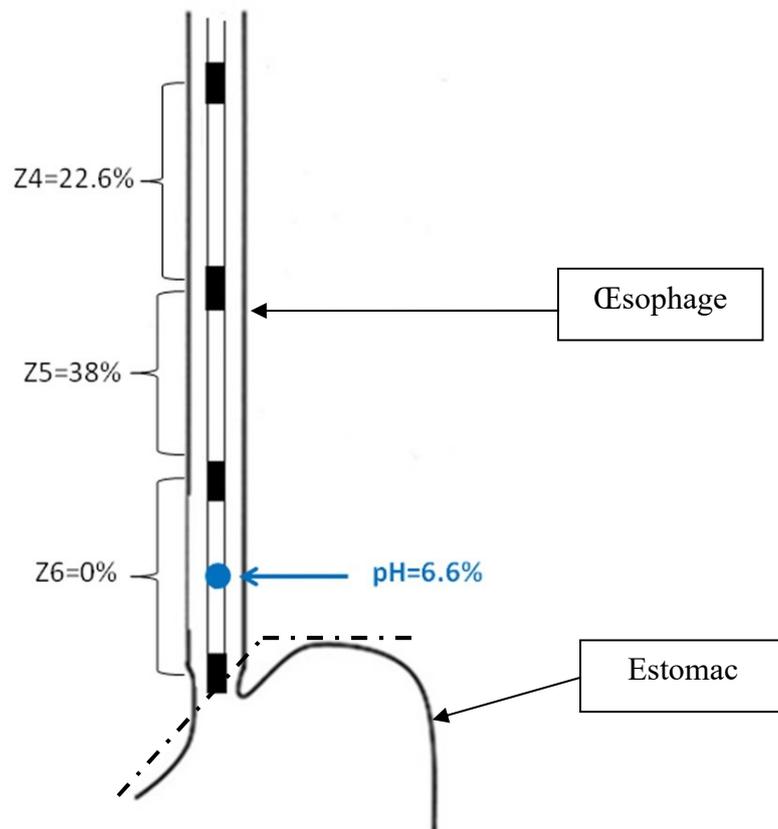


Figure 12. Pourcentage de bradycardie en fonction de la migration rétrograde du reflux-Imp

(Z4 : canal d'impédance Z4, Z5 : canal Z5, Z6 : canal Z6, pH : capteur de pH)

Il n'y avait pas d'association significative entre la survenue des ME et des bradycardies.

2. Influence des RGO sur les apnées

L'ensemble des reflux (-pHM et -Imp) ont généré 11,1% d'apnées.

Le type de reflux influençait la survenue d'apnées. Dans 29,7% des cas, les reflux-pHM ont généré une apnée contre 8,3% pour les reflux-Imp ($p < 0,05$).

Aucun effet des caractéristiques des reflux (acidité ou hauteur) sur la survenue des apnées n'a été mis en évidence.

VIII. DISCUSSION

A notre connaissance les interactions entre le RGO, les ME et les bradycardies, chez le nourrisson n'avaient jamais été étudiées de façon aussi précise. Nos principaux résultats mettent en lumière que :

- 1) **Les reflux sont plus fréquents lors de la veille et du SA.**
- 2) **Les RFA sont les plus fréquents.**
- 3) **Le RGO entraîne des ME.**
- 4) **Il n'y a pas de distribution différente des ME selon la technique de mesure, le pH des reflux, le stade de sommeil, la hauteur de migration du reflux.**
- 5) **La hauteur du reflux influence la fréquence des bradycardies.**

Les caractéristiques de notre population concernant le sommeil et le RGO sont conformes à ce qui est rapporté dans la littérature ^{13,14,19,39}.

Nous avons utilisé la méthode de référence pour caractériser le RGO, la pH-MII. De nombreuses études sont basées sur une évaluation par pH-métrie œsophagienne. Cette technique est actuellement dépassée par mesure de l'impédance œsophagienne qui donne accès à beaucoup plus de renseignements notamment la hauteur du reflux, la détection des reflux indépendamment du pH du reflux. Cependant la technique d'impédancemétrie seule ne suffit pas car la pH-métrie donne des informations non fournies par l'impédancemétrie. En effet, il existe des situations où la pH-métrie retrouve un pH acide dans le bas œsophage sans que la technique d'impédancemétrie ne détecte de reflux. On parle alors d'acidification. Il s'agit probablement de la persistance d'ions H⁺ dans le bas œsophage avec des conséquences possible sur la muqueuse ⁴⁰.

Influence des reflux sur les ME

Le sommeil est primordial chez le nourrisson, il permet entre autre, une restauration physique et d'assurer le développement cérébral ^{15,41}. Le sommeil est la coexistence d'un système d'éveil et d'anti-éveil ⁴². La problématique des malaises graves du nourrisson, a amené de nombreux travaux à déterminer si les systèmes d'éveil n'étaient pas altérés et ainsi empêcheraient une réaction de défense adaptée lors de stress endogène ou exogène ^{3, 4, 22, 23}.

Peu d'études ont eu une approche similaire à la nôtre sur le plan méthodologique et intégratif (évaluation concomitante de la veille/sommeil et du RGO).

Nos résultats montrent qu'il existe une influence importante du sommeil sur le RGO. Cette influence s'exprime par la distribution de la fréquence des reflux selon les stades de sommeil. De plus, nous montrons que le RGO influence de façon importante le sommeil, notamment en l'interrompant par le biais des ME.

Nous avons retrouvé un pourcentage de ME post reflux différent de ceux trouvés dans la littérature (30,2%).

Jadcherla et al. ont détecté 2,4 fois plus de ME post RGO spontanés et 1,8 fois plus de ME post RGO provoqués ¹³. Plus récemment Machado et al. ¹⁴ retrouvaient 49% de ME suivant des RGO spontanés (Tableau 4).

Tableau 4. Récapitulatif des études sur la relation entre le RGO et les ME

Etude	Année	Nombre de sujets	Population	ME provoqués par RGO	Méthode
Jadcherla et al.	2012	16	Prématurés	73,5%	Manométrie
Machado et al.	2013	24	< 1 mois	49%	pH-MII
Étude actuelle	2015	17	Nourrisson	30,2%	pH-MII

(ME : micro-éveil, RGO : reflux gastro-œsophagien, pH-MII : pH-impédancemétrie)

Ces disparités sont expliquées, d'une part, par les populations étudiées et d'autre part, par certains aspects méthodologiques.

Dans l'étude de Jadcherla et al ¹³, la population étudiée était exclusivement des prématurés (27,9 ± 3,4 s.a) alors que le terme de naissance de notre population était proche de 37 s.a. Il a été démontré que le seuil d'apparition des ME chez le prématuré était plus bas que celui d'un enfant né à terme ². L'évolution avec l'âge du seuil des ME est complexe. Il varie suivant les ME corticaux et subcorticaux et suivant les stades de sommeil ². La comorbidité des prématurés est parfois importante. Or il est établi que les capacités d'éveil sont diminuées chez les enfants qui ont ou vont avoir des problèmes neurologiques ⁴³. Il a également été rapporté que même si la motricité œsophagienne était déjà bien développée chez le prématuré, celle-ci continue à progresser avec l'âge ⁴⁴.

De plus, sur le plan méthodologique, le RGO était défini par manométrie œsophagienne dans l'étude de Jadcherla et al ¹³. Cette technique, même si elle donne de précieux renseignements sur la motricité œsophagienne et sur le SIO, n'est pas la méthode de référence pour détecter un reflux. La manométrie ne donne qu'un renseignement indirect rendant cet examen le plus souvent inadapté dans cette indication ²⁴.

En outre, la durée analysée dans notre étude était de 10 secondes après le reflux alors qu'elle était de 30 secondes dans l'étude de Jadcherla et al ¹³. La fréquence de ME dans cette étude pourrait être surestimée car la présence de ME spontanés a été intégrée à l'analyse. Dans la littérature, la fréquence des ME spontanés est de 4,6 ME par heure de sommeil à 3 semaines de vie ⁴⁵. Ainsi ces événements spontanés ont pu être inclus dans les événements provoqués par les reflux.

Dans la plupart des études analysant les ME suite à un stimulus, les auteurs considèrent une période d'analyse de 10 secondes pour limiter une surestimation ³. En effet au-delà de cette période, l'imputabilité du stimulus ne serait pas corrélée ². A l'inverse, de manière consensuelle lors de l'analyse d'un enregistrement de pH-MII, on considère qu'un événement est attribué à un reflux lorsqu'il survient dans les 120 secondes après celui-ci ⁴⁶.

Dans l'étude de Machado et al, la population étudiée était des nouveau-nés avec un RGO plus sévère puisqu'ils souffraient d'un reflux-maladie. Dans cette étude 79,2 % des nouveau-nés présentaient des comorbidités connues pour majorer le reflux et fragmenter le sommeil. La laryngomalacie était présente chez 43% des enfants inclus. Elle peut elle même favoriser le RGO ainsi que les apnées à l'origine de ME ¹⁴. D'autre part, chez l'adulte il est démontré que les épisodes de RA précédents pouvaient sensibiliser la muqueuse de l'œsophage, majorer la perception douloureuse du reflux et possiblement entrainer des ME ³⁷.

Notre étude ne concernait que des nourrissons sans reflux-maladie. Nous pouvons difficilement comparer nos résultats à ce travail.

Influence des reflux sur les bradycardies

Nous avons observé une augmentation des bradycardies après les reflux-Imp. A notre connaissance, nous sommes les premiers à montrer cela.

Sur le plan physiopathologique, le rôle des récepteurs de l'œsophage et particulièrement des canaux à récepteurs potentiels transitoires (TRP) est important. Ce sont à la fois des chémorécepteurs, des mécanorécepteurs et des thermorécepteurs. Ils sont situés dans la sous muqueuse de l'œsophage et peuvent être activés selon le pH⁴⁷ : les canaux à récepteurs potentiels transitoires de type 1 (TRPV1) sont activés par un pH <6, les canaux ioniques des récepteurs purinergiques (P2X) par un pH <7⁴⁸. Ces chémorécepteurs initient une réponse immuno-nerveuse et activent le système nerveux autonome responsable de la survenue des bradycardies.

Sur le plan anatomique, l'œsophage est constitué de manière différente selon la hauteur. Ainsi le tiers supérieur de l'œsophage comporte du muscle strié alors que les 2/3 inférieurs du muscle lisse. Or le nombre plus important de bradycardies post RGO est détecté en Z5 et Z4 (soit les canaux plus proximaux par rapport à la bouche). Il est possible qu'il y ait également une distribution différente de ces récepteurs selon les hauteurs de l'œsophage pouvant expliquer ces résultats.

Dans le cadre des malaises du nourrisson, il pourrait y avoir une anomalie de ces TRP qui pourrait expliquer une diminution des ME pendant un reflux. En effet, si ces TRP sont moins nombreux ou moins "sensibles", la réaction d'éveil pourrait être très altérée et en cas de stress ne pas permettre au nourrisson de réagir de manière adaptée. Des mutations dans les gènes codant pour les TRP ont déjà été décrites et peuvent être à l'origine de maladies aussi diverses que le syndrome de Brugada ou l'hypomagnésémie héréditaire^{49, 50}.

Influence des reflux sur les apnées

Nous avons décelé plus de 11% d'apnées post reflux, soit un taux comparable aux données de la littérature entre 1 et 21,8%^{51, 52, 36, 53, 14}. La durée définissant une apnée étant variable de 3 à 20 secondes, l'incidence diffère énormément d'une étude à l'autre (Tableau 5).

Tableau 5. Récapitulatif des études par pH-MII portant sur la relation entre le RGO et les apnées

Étude	Année	Nombre de sujets	Population	Définition apnée	% apnée
Magista et al.	2006	6	Prématurés	>20sec	16,5
Slocum et al.	2009	36	Prématurés	>15 sec	0 /h
Di Fiore et al.	2010	71	Prématurés	>10 sec	3,4
Corvaglia et al.	2010	58	Prématurés	<5 sec	21,8
Machado et al.	2014	24	< 1mois	Pas de mouvement respiratoire pendant > 2 cycles respiratoires	8,2
Étude actuelle	2015	17	Nourrisson	>3 sec	11,1

(RGO : reflux gastro-œsophagien, pH-MII : pH-impédancemétrie)

La relation temporelle entre le RGO et les apnées est très controversée^{42, 54}. Pour établir un lien temporel, un outil statistique a été développé : la probabilité d'association symptomatique (probabilité que l'association observée ne soit pas dû au hasard ; elle est positive si elle est supérieure à 95%)⁴⁵. Nous n'avons pas pu utiliser cette probabilité qui nécessite un temps d'étude sur 2 minutes avant et après le reflux.

Dans notre étude, les reflux-pHM ont généré significativement plus d'apnée que les reflux-Imp. A notre connaissance, cela n'est pas décrit dans la littérature.

Une hypothèse, serait l'activation de chémoréflexes laryngés par l'acidité d'un reflux gastrique qui peuvent pendant le sommeil, entraîner une apnée, suivie de la fermeture du larynx, un réflexe expiratoire, une toux, une déglutition, ainsi qu'un ME³⁷. Il a été montré expérimentalement que cela pouvait avoir lieu en réponse à une stimulation par du lait ou des solutions acides au niveau laryngopharyngé⁵⁵.

La prise en charge du RGO

Nos résultats confirment que le RGO est à prendre en compte comme un facteur de risque à part entière. Il est évident que dans une situation de fragilité endogène (prématurité, hypotrophie, infections...) ou de facteurs exogènes (température, tabac, position de couchage...) il existe une accumulation de risques diminuant la survenue adaptée de ME.

Dans ces situations, cette diminution et la présence de bradycardies post reflux augmentent le risque de malaise potentiellement grave.

Il devient alors important de lutter contre le RGO dans ces situations. Cependant, actuellement il n'existe pas de traitement anti reflux efficace. Les prokinétiques ayant une efficacité modeste (le cisapride, la dompéridone) ont été retirés du marché ou déconseillés du fait de la possibilité de troubles du rythme cardiaque par allongement de l'espace QT. Les agonistes GABAergiques, qui en théorie agissent sur le SIO et ses relaxations, ont été abandonnés du fait de leurs effets secondaires neurologiques ⁵⁶.

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont des antiacides mais ils ne diminuent pas de façon significative le RGO et ils ne sont dénués d'effets secondaires. Actuellement et en attendant le développement d'autres molécules, la prise en charge est essentiellement "hygiéno-diététique" et dans les cas sévères la chirurgie (fundo-plicature gastrique).

Par ailleurs, ces résultats amènent à nous questionner sur la prescription d'exams complémentaires, chez les enfants présentant des facteurs de risque de malaises. Les recommandations actuelles ne conseillent pas de pratiquer une pH-métrie ni même une pH-MII si le RGO est évident. L'indication principale demeure tout symptôme atypique sévère inexplicé (malaise, bradycardies, apnées, toux persistantes...). La difficulté sera de cibler une sous population de patients à risque susceptible de bénéficier d'une pH-MII systématique afin de dépister un RGO occulte pathogène.

Les limites de notre étude

- La détection des mouvements se faisait par deux actimètres alors que dans certaines études cela se faisait par un EMG ^{13,14}. Ce dernier examen est plus sensible que l'actimétrie. Il pourrait détecter plus de ME même si cela ne révélerait qu'une faible proportion de ME supplémentaires.

- Le nombre de dérivations de l'EEG était limité à 4 dérivations pour des raisons pratiques et techniques, ce qui a pu diminuer de manière sensible notre seuil de détection des ME corticaux.

IX. CONCLUSION

Nous avons retrouvé un taux de ME provoqués par les RGO de 30,2%. Ces résultats montrent l'importance de considérer l'interaction entre le RGO et le sommeil chez le nourrisson. La proportion plus importante de RGO en SA soulève la question de la potentielle nocivité du RGO, durant ce stade de sommeil, qui demeure une période de fragilité. Il semble important de poursuivre ces travaux par des études prospectives multicentriques afin de repérer la sous population de nourrissons à risque de malaises et susceptible de bénéficier d'explorations permettant de dépister un RGO pathogène.

X. BIBLIOGRAPHIE

-
- ¹ Challamel J, **Ontogénèse Des États de Vigilance et de La Rythmicité Circadienne : De La Période Fœtale Aux Six Premières Années.** *Médecine Du Sommeil*, Sommeil et pédiatrie 2005; 6: 5–11.
- ² Franco P, Ineko K, Heidi L et al. **Arousal from sleep mechanisms in infants.** *Sleep Medicine* 2010; 11: 603–61
- ³ Kahn A, Grosswasser J and Rebuffat E, **Sleep and cardiorespiratory characteristics of infant victims of sudden infant death: a prospective case-control study.** *Sleep* 1992; 15: 287–92.
- ⁴ Schechtman V, Harper M, Wilson J *et al.* **Sleep state organization in normal infants and victims of the sudden infant death syndrome.** *Pediatrics* 1992; 89: 865–70.
- ⁵ **Prise En Charge En Cas de Mort Inattendue Du Nourrisson (moins de 2 Ans).** Recommandations. Haute Autorité de santé; 2007, Disponible sur Internet : URL : http://www.has.sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandations_mort_inattendue_nourrisson.pdf 2007.
- ⁶ Beckwith B, **Defining the Sudden Infant Death Syndrome.** *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 3: 286–90.
- ⁷ Naud J, **Apparent life-threatening events and sudden unexpected death in infancy: Two different entities.** *Arch Pédiatr* 2015; 9: 1000–4.
- ⁸ Filiano J and Kinney C, **A perspective on neuropathologic findings in victims of the sudden infant death syndrome: the triple-risk model.** *Biol Neonate* 1994;65: 194–7.
- ⁹ Bergman N, **Proposal for Mechanisms of Protection of Supine Sleep against Sudden Infant Death Syndrome: An Integrated Mechanism Review.** *Pediatr Res* 2015; 77: 10–9.
- ¹⁰ Semmekrot B, Van Sleuwen B, Engelberts A *et al.* **Surveillance study of apparent life-threatening events (ALTE) in the Netherlands.** *Eur J Pediatr* 2010; 169: 229-36.
- ¹¹ Ramet J, Egreteau L, Curzi-Dascalova L *et al.* **Cardiac, respiratory, and arousal responses to an esophageal acid infusion test in near-term infants during active sleep.** *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;15:135-40.
- ¹² Kahn A, Rebuffat E, Sottiaux M *et al.* **Lack of temporal relation between acid reflux in the proximal oesophagus and cardiorespiratory events in sleeping infants.** *Eur J Pediatr* 1992;151:208-12.
- ¹³ Jadcherla S, Parks V, Peng J *et al.* **Esophageal sensation in premature human neonates: temporal relationships and implications of aerodigestive reflexes and electrocortical arousals.** *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012; 302: G134-44.

-
- ¹⁴ Machado R, Woodley F, Skaggs B *et al.* **Gastroesophageal Reflux Causing Sleep Interruptions in Infants.** *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56 : 431-5.
- ¹⁵ Bertelle V, Sevestre A., Laou-Hap K. *et al.* **Sleep in the Neonatal Intensive Care Unit.** *J Perinat Neonatal Nurs* 2007; 4: 142-3.
- ¹⁶ Dos Santos A, Khan R, Rocha G *et al.* **Behavior and EEG Concordance of Active and Quiet Sleep in Preterm Very Low Birth Weight and Full-Term Neonates at Matched Conceptional Age.** *Early Hum Dev* 2014; 9: 507–10.
- ¹⁷ Curzi-Dascalova L and Mirmiran M, **Manual of methods for recording and analyzing sleep-wakefulness states in preterm and full-term infants.** Paris: INSERM. 1996.
- ¹⁸ Challamel J, **Functions of paradoxical sleep and ontogenesis.** *Neurophysiol Clin* 1992;2: 117–32.
- ¹⁹ Peirano P, Algarin C and Uauy R, **Sleep-wake states and their regulatory mechanisms throughout early human development.** *J Pediatr* 2003; 143:S70-9.
- ²⁰ The international paediatric work group on arousals. **The scoring of arousals in healthy term infants (between the ages of 1 and 6 months).** *J. Sleep Res* 2005; 14: 37–41.
- ²¹ McNamara F, Lijowska A and Thach B, **Spontaneous Arousal Activity in Infants during NREM and REM Sleep,** *J Physiol*, 2002; 1: 263–9.
- ²² Horne R, Parslow P, Ferens D *et al.* **Arousal responses and risk factors for sudden infant death syndrome.** *Sleep Med* 2002; 3: S61-5.
- ²³ Parrino L, Halasz P, Tassinari C *et al.* **CAP, Epilepsy and Motor Events during Sleep: The Unifying Role of Arousal.** *Sleep Med Rev* 2006; 4: 267–85
- ²⁴ Vandenplas Y, Rudolph C, 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.
- ²⁵ Lightdale J and Gremse D. **Gastroesophageal Reflux: Management Guidance for the Pediatrician.** *Pediatrics* 2013; 131: e1684 -95.
- ²⁶ Wenzl T, **Investigating esophageal reflux with the intraluminal impedance technique.** *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 261-8.
- ²⁷ Omari T, Barnett C, Benninga M *et al.* **Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in preterm and term infants with reflux disease.** *Gut.* 2002; 51:475-9.

-
- ²⁸ López-Alonso M, Moya M, Cabo J *et al.* **Twenty-four-hour esophageal impedance-pH monitoring in healthy preterm neonates: rate and characteristics of acid, weakly acidic, and weakly alkaline gastroesophageal reflux.** *Pediatrics* 2006; 118: e299-308.
- ²⁹ Wenzl T, Schneider S, Scheele F *et al.* **Effects of thickened feeding on gastroesophageal reflux in infants: a placebo-controlled crossover study using intraluminal impedance.** *Pediatrics* 2003; 111: e355-9.
- ³⁰ Salvatore S, Hauser B, Devreker T *et al.* **Esophageal impedance and esophagitis in children: any correlation?** *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49:566-70.
- ³¹ Franco P, Szliwowski H, Dramaix M *et al.* **Influence of ambient temperature on sleep characteristics and autonomic nervous control in healthy infants.** *Sleep* 2000; 23:401-7.
- ³² Sandler R, Everhar J, Donovitz M *et al.* **The Burden of Selected Digestive Diseases in the United States.** *Gastroenterology* 2002; 5: 1500–11.
- ³³ Schwartz P, Garson A, Paul T *et al.* European Society of Cardiology. **Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. A task force of the European Society of Cardiology.** *Eur Heart J.* 2002;23:1329-44.
- ³⁴ Franco P, Szliwowski H, Dramaix M *et al.* **Influence of Ambient Temperature on Sleep Characteristics and Autonomic Nervous Control in Healthy Infants.** *Sleep* 2000; 3: 401–7.
- ³⁵ Kato I, Groswasser J, Franco P *et al.* **Developmental Characteristics of Apnea in Infants Who Succumb to Sudden Infant Death Syndrome.** *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 8: 1464–9
- ³⁶ Magistà M, Indrio F, Baldassarre M *et al.* **Multichannel Intraluminal Impedance to Detect Relationship between Gastroesophageal Reflux and Apnoea of Prematurity,** *Dig Liver Dis,* 2007; 3: 216–21.
- ³⁷ Praud JP, **Upper Airway Reflexes in Response to Gastric Reflux,** *Paediatr Respir Rev* 2010; 4: 208–12.
- ³⁸ Pladys P, Vandenbroucke L, Hernandez A *et al.* **The benefits of measuring heart rate variability in sepsis,** *Resuscitation* 2015; 24: S315-21.
- ³⁹ Djeddi D, Kongolo G, Stephan-Blanchard E *et al.* **Involvement of Autonomic Nervous Activity Changes in Gastroesophageal Reflux in Neonates during Sleep and Wakefulness.** *PloS One,* 2013; 12: e834-64.
- ⁴⁰ Sharma A, Paine P, Rhodes S *et al.* **The Autonomic Response to Human Esophageal Acidification and the Development of Hyperalgesia.** *Neurogastroenterol Motil* 2012; 7: e285–93.
- ⁴¹ Meerlo P, Mistlberger R, Jacobs B *et al.* **New Neurons in the Adult Brain: The Role of Sleep and Consequences of Sleep Loss.** *Sleep Med Rev* 2009; 3: 187–94.

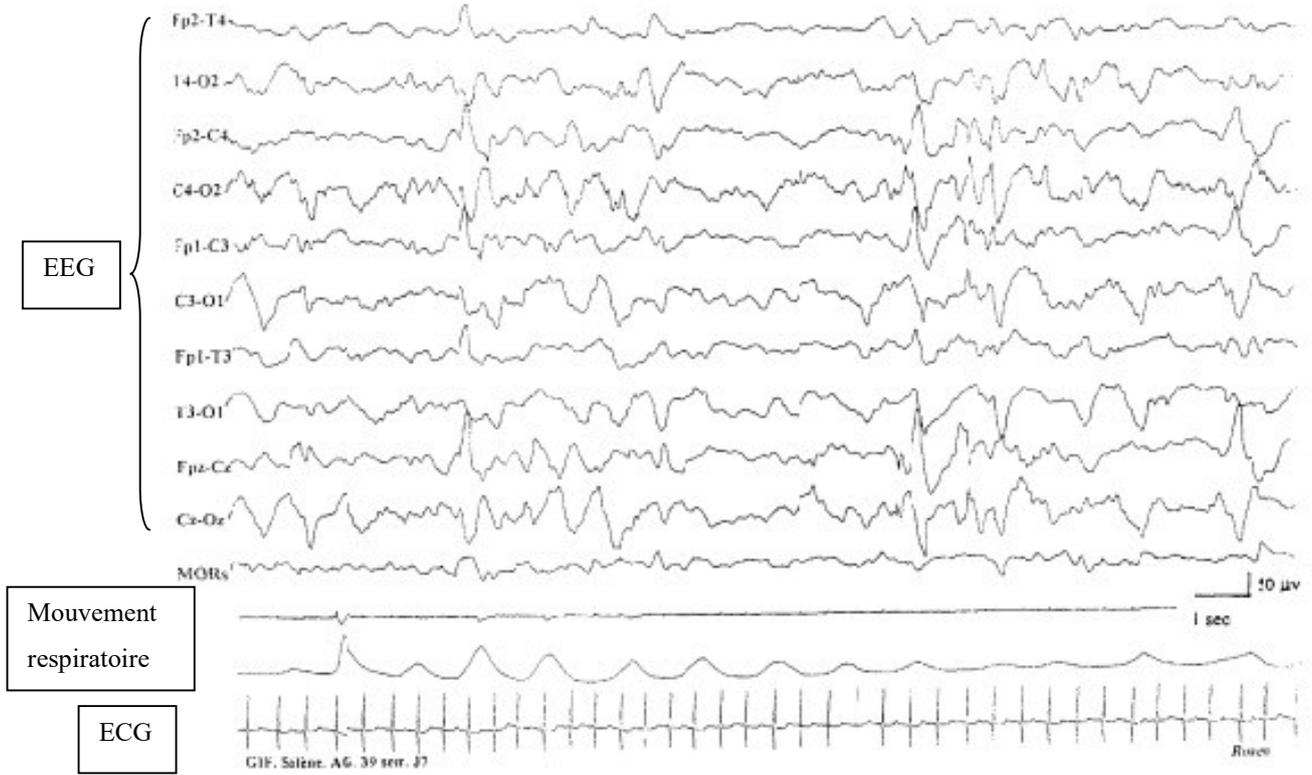
-
- ⁴² Heraghty L, Hilliard T, Henderson A *et al.* **The Physiology of Sleep in Infants**, *Arch Dis Child* 2008; 11: 982–5.
- ⁴³ Thiriez G, Tournoud M, Wermenbol V *et al.* **Decreased Spontaneous Arousability in Preterm Newborns with Impaired Neurological Outcome**. *J Sleep Res* 2012; 5: 552–60.
- ⁴⁴ Rommel N, Van Wijk M, Boets B *et al.* **Development of Pharyngo-Esophageal Physiology during Swallowing in the Preterm Infant**, *Neurogastroenterol Motil* 2011; 10: e401–8
- ⁴⁵ Vakil N, Halling K, Ohlsson L, *et al.* **Symptom overlap between postprandial distress and epigastric pain syndromes of the Rome III dyspepsia classification**. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:767-74.
- ⁴⁶ Glen D, Murakami P and Nunez J, **Symptom Index P-Value and Symptom Sensitivity Index P-Value to Determine Symptom Association between Apnea and Reflux in Premature Infants at Term**. *Dis*, 2013; 6: 549–56.
- ⁴⁷ Hu Y, Liu Z, Yu X *et al.* **Increased Acid Responsiveness in Vagal Sensory Neurons in a Guinea Pig Model of Eosinophilic Esophagitis**, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 2: G149–57.
- ⁴⁸ Holzer P, **Acid-Sensitive Ion Channels and Receptors**. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 194: 283–332.
- ⁴⁹ Liu H, Chatel S, Simard C *et al.* **Molecular Genetics and Functional Anomalies in a Series of 248 Brugada Cases with 11 Mutations in the TRPM4 Channel**, *PLoS ONE*, 2013;1: e54131.
- ⁵⁰ Lainez S, Schlingmann K, Van der Wijst J *et al.* **New TRPM6 Missense Mutations Linked to Hypomagnesemia with Secondary Hypocalcemia**, *Eur Jf Hum Genet*, 2014;4: 497–504,
- ⁵¹ Slocum C, Arko M, Di Fiore J *et al.* **Apnea, Bradycardia and Desaturation in Preterm Infants before and after Feeding**, *J Perinatology*, 2009; 3: 209–12.
- ⁵² Di Fiore J, Arko M, Whitehouse M *et al.* **Apnea Is Not Prolonged by Acid Gastroesophageal Reflux in Preterm Infants**, *Pediatrics*, 2005; 5: 1059–63.
- ⁵³ Corvaglia L, Zama D, Spizzichino M *et al.* **The Frequency of Apneas in Very Preterm Infants Is Increased after Non-Acid Gastro-Esophageal Reflux**, *Neurogastroenterol Motil*, 2011; 4: 303–7.
- ⁵⁴ Peter C, Sprodowski N, Bohnhorst B *et al.* **Gastroesophageal Reflux and Apnea of Prematurity: No Temporal Relationship**. *Pediatrics* 2002; 1 : 8–11.
- ⁵⁵ Heman-Ackah Y, Pernell K and Goding G **The Laryngeal Chemoreflex: An Evaluation of the Normoxic Response**. *Laryngoscope*, 2009; 2: 370–9.

⁵⁶ Weißhaar G, Hoemberg M, Bender K *et al.* **Baclofen Intoxication: A ‘Fun Drug’ Causing Deep Coma and Nonconvulsive Status Epilepticus--a Case Report and Review of the Literature**, *Eur J Pediatr*, 2012;10: 1541–7.

⁵⁷ D. Lamblin et al., **Électroencéphalographie Du Nouveau-Né Prématuré et À Terme. Aspects Maturatifs et Glossaire**. *Clinical Neurophysiology* 1999; 2: 123–219.

XI. ANNEXES

Annexe 1. Polysomnographie en sommeil calme d'un nouveau-né à terme de 40 semaines d'aménorrhée ⁵⁷



Annexe 2. Polysomnographie en sommeil agité d'un nouveau né à terme de 40 semaines d'aménorrhée⁵⁷

