

Reflux gastro-œsophagien

Comment administrer le lansoprazole en pédiatrie ?

Le lansoprazole (Prevacid^{MD}) est un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), H⁺, K⁺-ATPase, utilisé pour traiter les problèmes d'hyperacidité gastrique et de reflux. Aucune formulation liquide commerciale de lansoprazole n'est disponible sur le marché canadien et la sensibilité des IPP au pH acide de l'estomac rend difficile la conception d'une préparation magistrale. Cet article permettra de guider le pharmacien lors de l'administration du lansoprazole en pédiatrie, selon les données actuelles.

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est très fréquent en pédiatrie, particulièrement chez les nourrissons^{1,2}. Cinquante à soixante pour cent des patients de moins de six mois ont des symptômes au moins une fois par jour, comparativement à moins de 5 % chez les 1 à 2 ans^{1,2,3}.

En général, le RGO est considéré physiologiquement comme normal chez le nourrisson. On rassurera les parents à ce sujet. On peut soulager le RGO par différentes mesures non pharmacologiques, telles que fractionner et épaissir les boires, changer de position lors des boires ou surélever la tête de lit^{1,2,4}. Ce reflux peut cependant se détériorer et entraîner plusieurs complications, dont une perte de poids, de l'anémie ferriprive, des symptômes de détresse respiratoire et une œsophagite^{1,2,3}. Le RGO devient alors pathologique et le traitement s'oriente vers un antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine (p. ex., ranitidine), un IPP et/ou un prokinétique (p. ex., dompéridone), selon la gravité des symptômes^{1,2,3}.

Une revue systématique de la littérature scientifique a démontré que les IPP devraient être utilisés pour traiter un RGO diagnostiqué modéré à sévère et une œsophagite érosive et non érosive, et qu'on ne devrait pas y recourir uniquement pour soulager les signes et symptômes de RGO^{1,2,4}. Le lansoprazole est l'IPP le plus largement utilisé en pédiatrie. Il est disponible sous forme de gélules et de comprimés sécables orodispersibles Fastab^{MD} à action retardée (15 et 30 mg). Cette formulation a l'avantage de contenir des microgranules ent-

riques plus petits que ceux des autres formulations d'IPP disponibles. Ils se dispersent facilement en milieu aqueux. Sa biodisponibilité et son effet antisécrétoire sont supérieurs au début de l'administration et peu d'interactions majeures ont été observées^{5,6}. Le lansoprazole est habituellement prescrit à raison de 1 à 2 mg/kg/jour PO, divisés en une à deux doses (dose maximale : 60 mg/jour)^{2,3,5}. Des études pharmacocinétiques ont démontré que l'administration BID en pédiatrie avait un certain bénéfice⁵. Selon la monographie, les doses de Fastab^{MD} 15 mg peuvent être fractionnées en quart ou en demi. Le comprimé peut aussi être pris en entier. Il est alors dissous dans la bouche de l'enfant, qui ne doit jamais croquer les granules. Si l'enfant est trop jeune pour ce type d'administration, la fraction de comprimé peut être déposée dans une seringue pour administration orale, puis diluée dans de l'eau à même la seringue (voir **tableau I**). Pour assurer une administration adéquate, les microgranules doivent rester intacts et la seringue doit être rincée afin de déloger et d'administrer les microgranules collés aux parois⁶. Cette méthode n'est pas contre-indiquée chez les bébés allaités, car ces volumes sont faibles, mais l'eau stérile est alors proposée. Les capsules de 15 et 30 mg peuvent être ouvertes et mélangées à un peu de jus de fruit ou de nourriture molle et acide (p. ex., yogourt, compote de pomme). Il faut toutefois s'assurer que l'enfant ne croque pas les granules, mais cette façon de faire est moins précise quant à la dose administrée⁶.

Texte rédigé par **Ariane Blanc**, B. Pharm., M.Sc., et **Alexandre Melkoumov**, B. Pharm. et étudiant à la maîtrise en sciences pharmaceutiques à l'Université de Montréal.

Texte original soumis le 20 octobre 2011.

Texte final soumis le 8 novembre 2011.

Révisé par : Noura A. Shahid, B. Pharm., et Geneviève Duperron, B. Pharm.

Remerciements à : Jean-Marc Forest, B. Pharm., M.Sc., pharmacien au CHU Sainte-Justine, Patrice Hildgen, Ph. D., D.E.A., professeur titulaire, et Grégoire Leclair, B. Pharm., Ph. D., professeur adjoint à l'Université de Montréal.

Tableau I
Dilutions du Prevacid Fastab^{MD}

Dose (mg)	Fraction de comprimé Fastab ^{MD}	Dosage de comprimé Fastab ^{MD} (mg)	Dilution (mL eau)	Rinçage seringue (mL eau)
3,75	¼	15	2	1 à 2
7,5	½	15	2	1 à 2
15	1	15	4	2
30	1	30	10	5



les IPP devraient être utilisés pour traiter un RGO diagnostiqué modéré à sévère et une œsophagite érosive et non érosive. On ne devrait pas y recourir uniquement pour soulager les signes et symptômes de RGO^{1,2,4}.

Avant l'arrivée des comprimés de lansoprazole FasTab^{MD}, une préparation magistrale à base de bicarbonate de sodium, ayant une stabilité de 90 jours, était utilisée pour mettre en solution les granules entériques des capsules de lansoprazole³. L'ajout de bicarbonate détruit l'enrobage entérique des granules de lansoprazole et libère ce dernier en solution. Sachant que le lansoprazole est très sensible à l'acide (temps de demi-vie de 4,6 minutes à un pH de 2), le volume de bicarbonate doit être suffisant pour neutraliser l'acidité gastrique générée par le patient⁷. Cependant, ce volume est insuffisant pour neutraliser l'acide gastrique produit par certains enfants atteints d'œsophagite et le surplus d'acide inactiverait le lansoprazole⁸.

Quelques études ont examiné l'efficacité de la formulation de bicarbonate. Sharma et ses collaborateurs ont évalué cette dernière chez 12 volontaires sains adultes⁹. Ils ont démontré qu'après la première administration, la formulation de bicarbonate avait une biodisponibilité de 67,5 %, comparativement aux capsules intactes. Une étude clinique a comparé la formulation de bicarbonate aux capsules dans la réduction de l'acide gastrique après 24 heures¹⁰. La biodisponibilité de la formulation de

bicarbonate était inférieure (AUC 81,9 %, n = 36)¹⁰. De plus, cette baisse de la biodisponibilité a été observée, bien que les sujets aient subi un jeûne prolongé et non représentatif des conditions cliniques réelles (12 h avant et 5 h après la prise de l'IPP).

La formulation de bicarbonate semble fonctionner adéquatement chez les sujets sains à jeun, mais une réduction de la biodisponibilité est remarquée. Notons que les sécrétions gastriques d'un patient atteint de RGO sont supérieures à celles de volontaires sains⁸. Une nouvelle formulation de lansoprazole liquide propose de préserver les propriétés entériques¹¹. Cette formulation est composée d'un comprimé de Prevacid FasTab^{MD} broyé délicatement au mortier, sans briser les granules, et de 10 mL d'Orablend^{MD}¹¹. L'Orablend^{MD} est un agent de suspension légèrement acide (pH 4,0), équivalent au mélange 50:50 Oraplus^{MD} et Orasweet^{MD}, qui n'entraîne pas la dissolution de l'enrobage entérique des microgranules. Une étude a comparé le profil de dissolution de la formulation Orablend^{MD} à celui du bicarbonate, selon le protocole de la pharmacopée américaine (USP)¹². En effet, chaque formulation devait résister à un milieu acide (500 mL d'acide chlorhydrique 0,1N) puis, subséquemment,

libérer le lansoprazole dans un milieu tamponné (pH 6,8). Seulement 2,7 % de ce dernier produit a été retrouvé dans la formulation de bicarbonate, tandis que 99,4 % a été extrait de la formulation d'Orablend^{MD}¹¹. De plus, cette dernière peut être administrée par des tubes nasogastriques de 6, 8 et 10 French¹¹. Malheureusement, la formulation d'Orablend^{MD} présente une stabilité de seulement trois jours au réfrigérateur¹¹.

Conclusion

Le reflux gastro-œsophagien est un problème fréquent en pédiatrie, particulièrement chez les nourrissons, où il est souvent considéré comme physiologique. Un IPP est couramment prescrit chez les patients qui ont reçu un diagnostic de RGO pathologique modéré à sévère ou atteints d'œsophagite. Cependant, il n'existe actuellement aucune formulation liquide d'IPP qui soit biodisponible et stable suffisamment longtemps pour être utilisée en pédiatrie et la préparation magistrale d'IPP dans la solution de bicarbonate ne devrait plus être utilisée. Selon nous, le lansoprazole, avec ses capsules et sa formulation FasTab^{MD}, est la solution la mieux adaptée en pédiatrie pour facilement administrer un IPP. ■

Références

1. **Vandenplas Y, Rudolph C, DiLorenzo C, et coll.** North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines joint recommendations of the NASPGHAN and ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 49 (4): 498-547.
2. **Tighe MP, Afzal NA, Bevan A, Beattie M.** Current pharmacological management of gastro-oesophageal reflux in children. *Pediatr Drugs.* 2009; 11 (3): 185-202.
3. **Wagner I, Laverdière I.** Le reflux gastro-œsophagien chez l'enfant. *Québec Pharmacie.* 2007; 54(12) : 19-26.
4. **VanderPol RJ, Smits MJ, VanWijk MP, et coll.** Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Pediatrics.* 2011;127 (5): 925-35.
5. **Litalien C, Théorêt Y, Faure C.** Pharmacokinetics of proton pump inhibitor in children. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44 (5): 441-66.
6. **Laboratoires Abbott, Limitée.** Monographie Prevacid^{MD}. Révision 2010 : 1-124.
7. **Kristl A, Vrečer F.** Preformulation Investigation of the Novel Proton Pump Inhibitor Lansoprazole. *Drug Dev Ind Pharm.* 2000; 26:781-3.
8. **Kalach N, Badran AM, Jaffray P, et coll.** Correlation between gastric acid secretion and severity of acid reflux in children. *The Turkish Journal of Pediatrics.* 2003; 45: 6-10.
9. **Sharma VK, Peyton B, Spears T, et coll.** Oral pharmacokinetics of omeprazole and lansoprazole after single and repeated doses as intact capsules or as suspensions in sodium bicarbonate. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14:887-92.
10. **Doan TT, Wang Q, Griffin JS, et coll.** Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of lansoprazole oral capsules and suspension in healthy subjects. *Am J Health-Syst Pharm.* 2001; 58: 1512-9.
11. **Melkoumov A, Soukrati A, Elkin I, Forest JM, Hildgen P, Leclair G.** Pharmaceutical characteristics of extemporaneous delayed-released liquid formulation of lansoprazole. *Am J Health-Syst Pharm.* 2011; 68: 2069-74.
12. **Lansoprazole delayed-release capsules monograph.** Dans: The United States Pharmacopeia, 33rd rev., et The national formulary, 28th ed., MD : United States Pharmacopeial Convention. 2010.

QUESTION DE FORMATION CONTINUE

- 1) Parmi les énoncés suivants, lequel est vrai ?**
- A. Un IPP tel que le lansoprazole doit être rapidement instauré pour traiter le reflux gastro-œsophagien en pédiatrie.
 - B. Les mesures non pharmacologiques sont peu efficaces pour traiter le reflux gastro-œsophagien chez l'enfant.
 - C. La préparation magistrale d'IPP dans le bicarbonate est la meilleure méthode d'administration en pédiatrie, car elle a démontré une biodisponibilité et une stabilité fiables.
 - D. La dose de comprimé de lansoprazole FasTab^{MD} peut être réduite à certaines conditions.

Répondez maintenant en ligne. Voir page 78. ►