

L'EFFICACITÉ DES IPP DANS LE TRAITEMENT DU RGO PATHOLOGIQUE CHEZ LES NOURRISSONS

PAR MARILENA DORAY

SUPERVISÉ PAR DR CHARLES PLESS

C-UMF NOTRE-DAME

28 MAI 2021

CONFLIT D'INTÉRÊT

Aucun

CONTEXTE



Inquiétude parentale fréquente
Attente des parents ?
Pédiatrie vs médecine familiale ?

QUESTION PICO

P

Nourrissons < 1 an avec RGO pathologique

I

IPP

C

Placebo

O

Réduction de l'irritabilité / pleurs

MÉTHODOLOGIE

Exclusion

- Population
 - Âge > 12 mois
 - Critères d'inclusion
- Outcome :
 - Acidité uniquement
 - Pharmacocinétique
 - Effets adverses

Recherche PubMed
avec Mesh
38 ECR, 257 articles

23 ECR exclus via
lecture des titres

15 ECR
retenus

10 ECR exclus via
lecture des abstracts

Mesh

- Infant ET
- Gastroesophageal reflux ET
- Choix :
 - Proton pump inhibitors ET tx outcome
 - Proton pump inhibitors / therapeutic use
 - Anti-ulcer agents ET treatment outcome
 - Anti-ulcer agents / therapeutic use

Hussain
(2014)

Winter
(2015)

Winter
(2010)

Orenstein
(2009)

Moore
(2003)

ARTICLE 1 : HUSSAIN (JPGN 2014)

ORIGINAL ARTICLES: GASTROENTEROLOGY

Safety and Efficacy of Delayed Release Rabeprazole in 1- to 11-Month-Old Infants With Symptomatic GERD

Hussain, Sunny[^]; Kierkus, Jaroslaw⁺; Hu, Peter⁺; Hoffman, Diane⁺; Lekich, Ray⁺; Sloan, Sheldon⁺;
Treem, William⁺

Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition: [February 2014 - Volume 58 - Issue 2 - p 226-236](#)

ARTICLE 1 : HUSSAIN (JPGN 2014) - MÉTHODOLOGIE

Type d'étude	ECR, double insu
Lieu	69 centres dans 10 pays
Population	Âge : 1 à 11 mois (≥ 44 semaines d'âge corrigé si préma)
	Dx RGO : Gastro-pédiatre investigateur + Score > 16 I-QERQ-R
	Ø réponse mesures conservatrices (non pharmaco / lait épaissi / exclusion lait de vache)
Design	Étape 1 (OL) : Open-label (1 à 3 semaines) – Rabéprazole 10 mg pour tous
	Étape 2 (DB) : Randomisation (5 semaines) – uniquement si réponse à OL (CGI bon ou très bon)
Échantillon	n = 344 (OL)
	n = 268 (DB)
Groupes après randomisation	Groupe 1 : Rabéprazole 5 mg
	Groupe 2 : Rabéprazole 10 mg
	Groupe 3 : Placebo
Issues primaires	Fréquence des régurgitations Poids pour l'âge Score clinique hebdomadaire (I-QERQ-R) et journalier (I-QERQ-DD)
Analyse	Par intention de traiter (bébés randomisés uniquement)

ARTICLE 1 : HUSSAIN (JPGN 2014) - RÉSULTATS

- Issues primaires
 - Fréquence de régurgitation : Diminué dans tous les groupes (pas de valeur p présentée)
 - Score I-QERQ-R : Diminué dans tous les groupes (pas de valeur p présentée)
 - Score I-QERQ-DD : Diminué dans tous les groupes (pas de valeur p présentée)

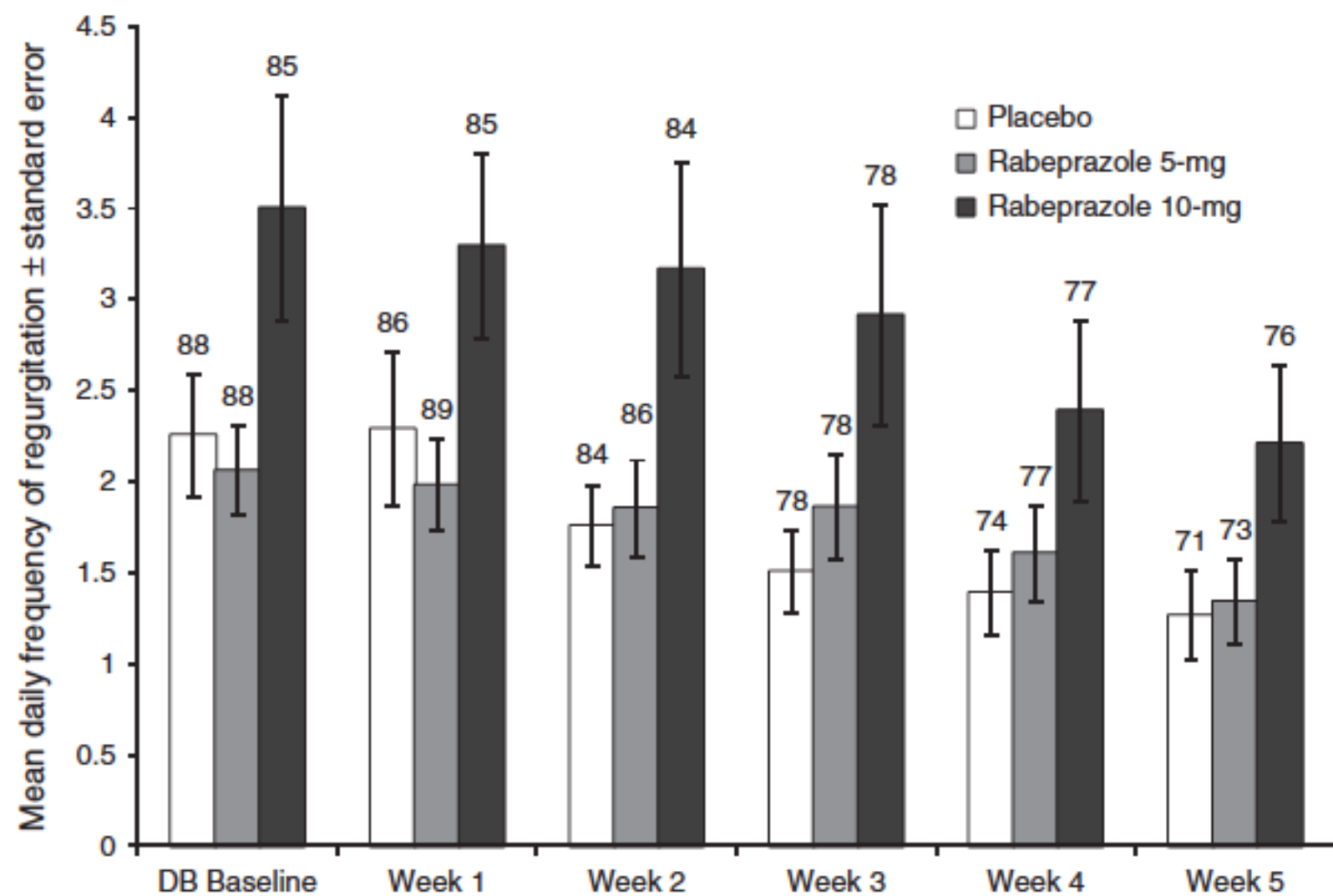
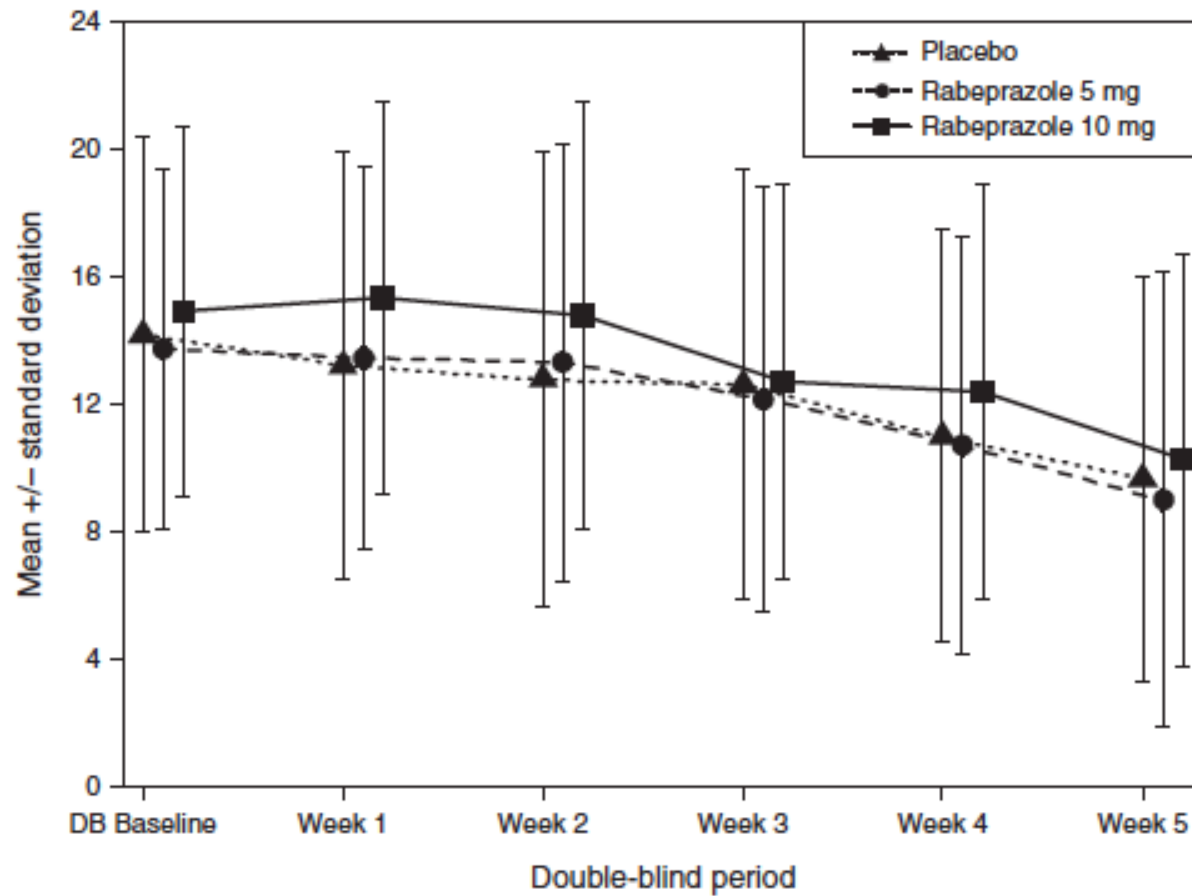


FIGURE 2. Average daily frequency of regurgitation by week during double-blind treatment period.

I-QERQ-R



I-QERQ-DD

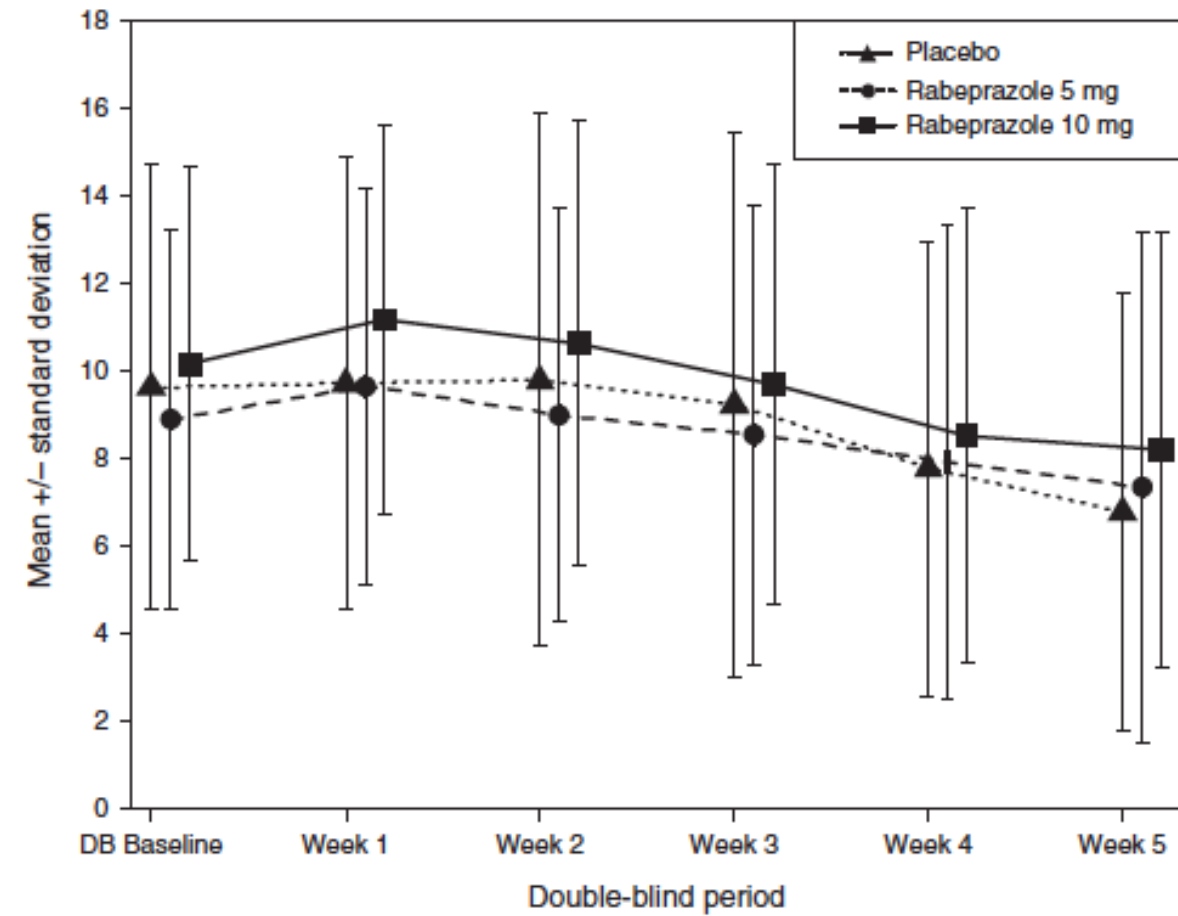


FIGURE 3. A, Total Infant Gastroesophageal Reflux Questionnaire-Revised score by week during double-blind treatment period. B, Total Infant Gastroesophageal Reflux Questionnaire-Daily Diary score by week during the double-blind treatment period.

ARTICLE 1 : HUSSAIN (JPGN 2014) - DISCUSSION

- **FORCES**

- Taille de l'échantillon (n = 268 randomisés)
- Critère d'inclusion : Score I-QERQ-R > 16
 - Sensibilité 65% spécificité 100% pour le Dx RGOP (Kleinman et al. 2006)

- **LIMITES**

- « Open-label »
- Présentation des résultats

ARTICLE 2 : WINTER (JPGN 2015)

Esomeprazole for the Treatment of GERD in Infants Ages 1–11 Months

Winter, Harland^{*}; Gunasekaran, Thirumazhisai[†]; Tolia, Vasundhara[‡]; Gottrand, Frederic[§]; Barker, Peter N.^{||}; Illueca, Marta^{||}

Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition: [July 2015 - Volume 60 - Issue - p S9-S15](#)

ARTICLE 2 : WINTER (JPGN 2015) - MÉTHODOLOGIE

Type d'étude	ECR, double insu
Lieu	33 centres dans 4 pays : Etats-Unis, France, Allemagne, Pologne
Population	Âge : 1 à 11 mois
	Dx RGO : Au moins 1 parmi vo/régurgitation, irritabilité, sx respi, difficulté aux boires au moins 2x par semaine pendant 4 semaines
	Ø réponse mesures conservatrices (non pharmaco / lait épaissi / exclusion lait de vache)
Design	Étape 1 (OL) : Open-label (2 semaines) – Esomeprazole pour tous
	Étape 2 (DB) : Randomisation (4 semaines) – uniquement si réponse à OL (PGA score)
Échantillon	n = 95 (OL)
	n = 81 (DB)
Groupes après randomisation	Groupe 1 : Esomeprazole (dose selon le poids)
	Groupe 2 : Placebo
Issue primaire	Arrêt du médicament en raison de l'inefficacité (définie comme détérioration des Sx)
Analyse	Par intention de traiter (bébés randomisés)

ARTICLE 2 : WINTER (JPGN 2015) - RÉSULTATS

- Issue primaire :
 - Taux d'arrêt du Rx en raison de l'inefficacité

Placebo	Esomeprazole	Différence
48,8 % (20/41)	38,5 % (15/39)	p = 0,28

- Issues secondaires : Pas de différence
 - Sx cliniques journaliers
 - PGA Score (physician global assessment)

ARTICLE 2 : WINTER (JPGN 2015) - DISCUSSION

- **FORCES**

- Type d'étude : ECR, double insu, multicentrique

- **LIMITES**

- Critères d'inclusion pour RGO (large)
 - 1 parmi vo/régurgitation, irritabilité, sx respi, difficulté aux boires

ARTICLE 3 : WINTER (JPGN 2010)

Efficacy and Safety of Pantoprazole Delayed-release Granules for Oral Suspension in a Placebo-controlled Treatment-withdrawal Study in Infants 1–11 Months Old With Symptomatic GERD

Winter, Harland^{*}; Kum-Nji, Philip[†]; Mahomedy, Suleman H[‡]; Kierkus, Jaroslaw[§]; Hinz, Michelle[¶]; Li, Huihua[¶]; Maguire, Mary K[¶]; Comer, Gail M[¶]

Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition: [June 2010 - Volume 50 - Issue 6 - p 609-618](#)

ARTICLE 3 : WINTER (JPGN 2010) - MÉTHODOLOGIE

Type d'étude	ECR, double insu
Lieu	31 centres international (Etats-Unis, Canada, Europe, Afrique du Sud)
Population	Âge : 1 à 11 mois (âge corrigé $\geq$ 44 semaines si préma) Dx RGO : Score GSQ-1 modifié > 16 (fréquence régurgitation, étouffement, dos arqué, irritabilité, refus de boire dans les 7 derniers jrs) Ø réponse mesures conservatrices (non pharmaco / lait épaissi / exclusion lait de vache)
Design	Étape 1 (OL) : Open-label (4 semaines) – Pantoprazole pour tous Étape 2 (DB) : Randomisation (4 semaines) – uniquement si compliance $> 80\%$ à Rx et journal Sx
Échantillon	n = 129 (OL) n = 106 (DB)
Groupe après randomisation	Groupe 1 : Pantoprazole (dose selon le poids) Groupe 2 : Placebo
Issues primaires	Arrêt du traitement en raison de l'inefficacité
Analyse	Par intention de traiter (bébés randomisés)

ARTICLE 3 : WINTER (JPGN 2010)

- RÉSULTATS

- Issue primaire :
 - Arrêt du médicament en raison de l'inefficacité

Placebo	Pantoprazole	Différence
11,2 % (6/54)	11,5 % (6/52)	Aucune

- Issues secondaires :
 - Pas de différence :
 - Diminution du WGSS (score clinique)

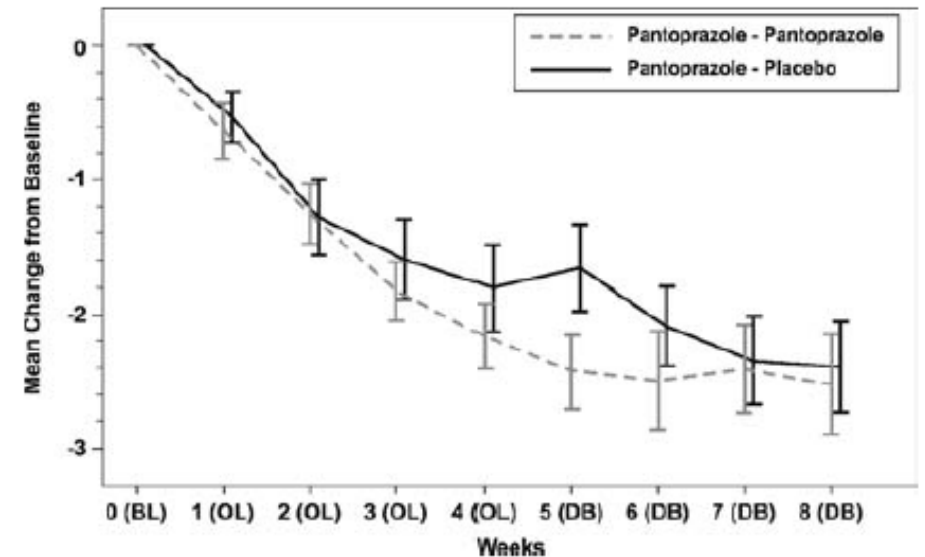


FIGURE 4. Mean ($\pm$ SE) change from baseline, weekly gastroesophageal reflux disease symptom scores, modified intent-to-treat population. All patients were treated with pantoprazole during weeks 1 through 4.

ARTICLE 3 : WINTER (JPGN 2010) - DISCUSSION

- **FORCES**

- Critère pour randomisation : Compliance (et non efficacité)

- **LIMITES**

- Longue période pour l'OL (4 semaines)

ARTICLE 4 : ORENSTEIN (JOP 2009)



The Journal of Pediatrics
Volume 154, Issue 4, April 2009, Pages 514-520.e4



Original article

Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Assessing the Efficacy and Safety of Proton Pump Inhibitor Lansoprazole in Infants with Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease

Susan R. Orenstein MD ^a ✉, Eric Hassall MBChB, FRCPC ^b, Wanda Furmaga-Jablonska MD, PhD ^c, Stuart Atkinson MBChB ^d, Marsha Raanan MS ^d

ARTICLE 4 : ORENSTEIN (JOP 2009) - MÉTHODOLOGIE

Type d'étude	ECR, double insu
Lieu	16 centres (Etats-Unis et Pologne)
Population	Âge : 1 à 11 mois (âge corrigé ≥ 44 semaines si préma)
	Dx RGO : Pleurs ou irritabilité dans l'heure suivant un boire $\geq 25\%$ du temps dans les 4 jours pré-randomisation
	Ø réponse mesures conservatrices x 7 à 14 jours ($\downarrow$ exposition au tabac + changement des boires [$\uparrow$ rots ou petits repas fréquents ou diète d'exclusion] + thérapie positionnel)
Échantillon	n = 162
Groupes	(design classique sans OL) Groupe 1 : Lansoprazole (dose selon le poids)
	Groupe 2 : Placebo
Issues primaires	$\geq 50\%$ réduction dans la fréquence des boires avec pleurs $\geq 50\%$ réduction dans la durée des pleurs aux boires (si au moins un des deux : statut « répondeur »)
Analyse	Par intention de traiter

ARTICLE 4 : ORENSTEIN (JOP 2009) - RÉSULTATS

- Issue primaire :
 - Taux de « statut répondeur »

Placebo	Lansoprazole	Différence
54 % (44/81)	54% (44/81)	Pas de différence

>/= 50% réduction dans la fréquence des boires avec pleurs < 1h

ET/OU

>/= 50% réduction dans la durée des pleurs aux boires

ARTICLE 4 : ORENSTEIN (JOP 2009) - DISCUSSION

- **FORCES**

- Groupes parallèles (pas d'OL)

- **LIMITES**

- Dx RGO très large et non spécifique
 - 10 patients avait un score I-QERQ-RH < 7 soit RGOP – prob

ARTICLE 5 : MOORE (JOP 2003)



The Journal of Pediatrics
Volume 143, Issue 2, August 2003, Pages 219-223



Double-blind placebo-controlled trial of omeprazole in irritable infants with gastroesophageal reflux ☆

David John Moore MBBS, FRACP ✉, Billy Siang-Kuo Tao MBBS, FRACP, David Robin Lines MD, MBBS, FRACP, Craig Hirte BSc (Hons), Margaret Lila Heddle RN, Geoffrey Paul Davidson MD, MBBS, FRACP

ARTICLE 5 : MOORE (JOP 2003) - MÉTHODOLOGIE

Type d'étude	ECR, double insu
Lieu	Australie
Population	Âge : 3 à 12 mois (âge corrigé $\geq$ 44 semaines si préma) Dx RGO : Régurgitations fréquentes + pleurs/irritabilité (pas de critère précis)
Design	Étape 1 : Investigations soit OGD avec biopsie ET pH-métrie Étape 2 : Randomisation uniquement si Dx RGO via investigations, soit l'un parmi Index de reflux (% temps total avec $\text{pH} < 4$) $> 5\%$ à la pH-métrie Œsophagite à l'OGD
Échantillon	n = 64 (investigués) n = 34 randomisés (Dx RGO selon investigations)
Groupe	Groupe 1 : Omeprazole (dose selon le poids) Groupe 2 : Placebo
Issues primaires	Index de reflux à la pH-métrie (pH-métrie répétée) Durée des pleurs sur 24h (en minutes) durant la deuxième semaine de chaque période Score d'impression parentale d'irritabilité (0 à 10)
Analyse	Par intention de traiter

ARTICLE 5 : MOORE (JOP 2003) - RÉSULTATS

- Issue primaire :

Issue	Placebo	Omeprazole	Différence
Diminution de l'index de reflux (période 1 vs baseline) en % +/- écart type	- 1,9% +/- 20	- 8,9% +/- 5,6	p < 0,001
Durée des pleurs sur 24h (minutes +/- écart type)	201 min +/- 100	191 min +/- 120	p = 0,4
Impression parentale d'irritabilité	5,9 +/- 2,1	5,0 +/- 3,1	p = 0,214

ARTICLE 5 : MOORE (JOP 2003) - DISCUSSION

- **FORCES**

- Lien entre clinique et valeur de pH

- **LIMITES**

- Petit échantillon
- Dx via investigations
- Biais de sélection vu Dx invasif

CONCLUSION

- 5 ECR de qualité faible
- Amélioration clinique sans égard à l'intervention (IPP vs placebo)
 - RGO est une condition auto-résolutive avec le temps (facteur confondant)
- Guidelines NASPGHAN et ESPGHAN 2018

RÉFÉRENCES

- Aznar-lou I, Reilev M, Lødrup AB, Rubio-valera M, Haastrup PF, Pottegård A. Use of proton pump inhibitors among Danish children: A 16-year register-based nationwide study. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018
- Kleinman L, Rothman M, Strauss R, et al. The infant gastroesophageal reflux questionnaire revised: development and validation as an evaluative instrument. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:588–96.
- Hussain S, Kierkus J, Hu P, et al. Safety and efficacy of delayed release rabeprazole in 1- to 11-month-old infants with symptomatic GERD. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58:226 – 36.
- Winter H, Kum-Nji P, Mahomedy SH, et al. Efficacy and safety of pantoprazole delayed-release granules for oral suspension in a placebo-controlled treatment-withdrawal study in infants 1-11 months old with symptomatic GERD. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;50:609 – 18.
- Winter H, Gunasekaran T, Tolia V, et al. Esomeprazole for the treatment of GERD in infants ages 1-11 months. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;55:14 – 20.
- Orenstein SR, Hassall E, Furmaga-Jablonska W, et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease. J Pediatr 2009;154: 514 – 520.e4.
- Moore DJ, Tao BS, Lines DR, et al. Double-blind placebo-controlled trial of omeprazole in irritable infants with gastroesophageal reflux. J Pediatr 2003;143:219 – 23.



QUESTIONS ?