

## Indications actuelles du cisapride

Groupe francophone d'hépatologie, gastro-entérologie et nutrition pédiatriques\*

Lille, France

(Reçu le 1<sup>er</sup> décembre 2000 ; accepté le 9 janvier 2001)

**reflux gastro-œsophagien / cisapride / œsophagite  
gastro-œsophageal reflux / cisapride / esophagitis**

Plusieurs événements récents ont induit chez certains patients, mais aussi médecins et pharmaciens des attitudes de crainte et des prises de position radicales d'interruption – voire d'interdiction – de traitement par le cisapride. La décision de la Food and Drug Administration de ne plus autoriser l'utilisation du cisapride a été très médiatisée : en fait ce médicament n'était jusque là autorisé aux États-Unis que pour les brûlures d'estomac nocturnes de l'adulte (et donc déjà utilisé hors autorisation chez l'enfant), et y reste actuellement encore utilisable chez l'enfant dans le cadre de protocoles d'accès limités (type autorisation temporaire d'utilisation). Il semblerait de ce fait que dans ce pays les inhibiteurs de la pompe à protons soient de plus en plus utilisés même au long cours dans le reflux gastro-œsophagien de l'enfant et que les indications de chirurgie antireflux augmentent [1]. En France, les inhibiteurs de la pompe à protons n'ont d'autorisation de mise sur le marché que pour l'œsophagite ulcérée chez l'enfant et les durées de prescription sont de quatre à six semaines. À la suite de la décision américaine, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé a décidé – comme beaucoup d'agences européennes homologues – de modifier les conditions de prescription et le résumé des caractéristiques du produit (rectificatif de l'autorisation de mise sur le marché du 19 juillet 2000). La mise en application de ces nouvelles dis-

positions a nécessité des retraits de lots (pour modification des étiquetages et des notices d'information), ce qui a été interprété à tort par certains comme un retrait du marché de ce médicament.

Le Groupe francophone d'hépatologie, gastro-entérologie et nutrition pédiatriques souhaite préciser sa position concernant les indications et contre-indications actuelles du cisapride.

### QU'EN EST-IL EXACTEMENT ?

Ce médicament, mis sur le marché en France en 1988, a connu d'emblée un vif succès : il était le seul à avoir démontré une activité sur le reflux gastro-œsophagien du nourrisson et de l'enfant, affection extrêmement fréquente, et il n'avait pas d'effet secondaire connu (mis à part une accélération du transit intestinal transitoire). Bien qu'il existe plusieurs études négatives concernant l'efficacité clinique du cisapride dans le reflux gastro-œsophagien [2], la majorité des travaux publiés comparant les différents prokinétiques disponibles (cisapride, dompéridone et métoclopramide) concluent que le cisapride est le médicament le plus efficace, au moins sur des critères pH-métriques [3]. Le cisapride était recommandé en première ligne du traitement [4], d'autant que la position proclive – autre pilier du traitement – devait être pratiquement abandonnée après les campagnes de prévention de la mort subite du nourrisson [5]. Quelques observations d'allongement du QT ont été rapportées chez des prématurés, pour des doses dépassant habituellement  $0,8 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ . Des cas

\*Correspondance et tirés à part : F. Gottrand, clinique de pédiatrie, hôpital Jeanne-de-Flandre, centre hospitalier universitaire de Lille, 59037 Lille, France.

d'allongement du QT et/ou de survenue de troubles du rythme ventriculaire (torsades de pointe) parfois mortels ont été signalés (fréquence estimée à deux pour un million de patients par mois), dans 85 % des cas chez des patients recevant d'autres médicaments (en particulier des inhibiteurs du cytochrome P450 3A4) et/ou porteurs d'une pathologie cardiaque préexistante ou d'autres facteurs de risque favorisant les troubles du rythme. Ainsi, au 31 décembre 1999, un total de 341 cas de troubles du rythme cardiaques dont 80 cas mortels avaient été rapportés dans le monde [6].

### **QUE PRÉCISENT LES NOUVELLES CONDITIONS DE PRESCRIPTION CHEZ L'ENFANT (AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ, JUILLET 2000) ?**

Le cisapride est indiqué chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant dans le reflux gastro-œsophagien en cas de :

- résistance aux traitements usuels (épaississants de l'alimentation, traitements médicamenteux) ;
- reflux gastro-œsophagien compliqué (pathologie respiratoire ou otorhinolaryngologique, œsophagite ulcérée, ou troubles de la croissance). La dose recommandée est de 0,2 mg/kg par prise, trois ou quatre fois par jour, sans dépasser 0,8 mg·kg<sup>-1</sup>·j<sup>-1</sup>.

Le cisapride ne doit pas être administré avec du jus de pamplemousse (car celui-ci augmente de façon générale la biodisponibilité de plusieurs médicaments métabolisés par le cytochrome P450 3A4). Ses principales contre-indications sont :

- antécédents d'hypersensibilité au cisapride ;
- association aux formes orales et parentérales des médicaments inhibiteurs enzymatiques puissants du cytochrome P450 3A4 : antifongiques azolés, macrolides, antiprotéases, néfazodone ;
- associations aux médicaments donnant des torsades de pointe et/ou allongement de l'intervalle QT (par exemple : antiarythmiques de classe IA et de classe III, antidépresseur tricyclique, neuroleptiques, et bien sûr diphémanil, etc.) ;
- hypokaliémie ou hypomagnésémie connue ;
- bradycardie cliniquement significative ;
- QT long congénital ou antécédents familiaux de syndrome du QT long congénital.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé précise également des mises en garde :

- avant toute prescription, il est indispensable de prendre en compte et d'évaluer le risque potentiel de troubles du rythme cardiaque pouvant être graves, voire mortels ;
- il est généralement déconseillé d'utiliser le cisapride chez le prématuré. Toutefois, si l'utilisation est jugée absolument nécessaire, la posologie ne doit pas dépasser 0,8 mg·kg<sup>-1</sup>·j<sup>-1</sup> en doses fractionnées (maximum par dose : 0,2 mg/kg) et une surveillance de l'intervalle QT par électrocardiogramme s'avère nécessaire avant et au moins 48 heures après toute mise sous traitement ;
- le rapport bénéfice/risque doit être évalué chez tout patient présentant ou susceptible de présenter les facteurs favorisant des troubles du rythme cardiaque (antécédents de maladie cardiaque, antécédents familiaux de mort subite, insuffisance rénale, bronchopneumopathie chronique obstructive grave, insuffisance respiratoire, patients recevant des diurétiques hypokaliémisants, traités par insuline en situation d'urgence, patients présentant des vomissements et/ou une diarrhée prolongés). Chez ces patients un électrocardiogramme, un bilan électrolytique sérique et de la fonction rénale devront être réalisés avant traitement ;
- ce médicament contient du saccharose, il est donc contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, malabsorption de glucose-galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

Enfin, les conditions de prescription et de délivrance ont été modifiées : le cisapride étant maintenant inscrit sur la liste I, le renouvellement ne peut se faire qu'avec une nouvelle ordonnance.

### **POSITION DES EXPERTS**

Un texte cosigné par 32 experts de 20 pays différents (dont sept membres du Groupe francophone de gastroentérologie hépatologie et nutrition pédiatriques) vient d'être très récemment publié et repositionne le cisapride dans le traitement du reflux gastro-œsophagien de l'enfant [7]. Ses indications doivent prendre en compte le rapport risque/bénéfice du produit et respecter scrupuleusement les précautions d'utilisation. Aucun fait scientifique nouveau n'est venu modifier les indications du cisapride qui a fait l'objet de consensus récents européen et nord américain [8, 9]. La gradation du traitement du reflux gastro-œsophagien recommande de commencer par expliquer et rassurer les parents, et de prescrire des

mesures diététiques (correction des erreurs de reconstitution ou quantitatives, fractionnement et épaississement de l'alimentation). En cas d'échec, le cisapride est indiqué, associé éventuellement dans un deuxième temps avec la position antireflux [5, 8]. En cas d'œsophagite ulcérée un traitement antisécrétoire est indiqué (en particulier les inhibiteurs de la pompe à protons qui ont une autorisation de mise sur le marché dans cette indication chez l'enfant de plus de un an). Enfin, la chirurgie peut être proposée en cas de reflux compliqué résistant à toutes ces mesures thérapeutiques.

En résumé, le cisapride n'a habituellement pas sa place dans le traitement du reflux gastro-œsophagien non compliqué du nourrisson (qui se définit par des regurgitations ne s'accompagnant pas d'autres symptômes, l'enfant ayant un développement staturopondéral normal) [10]. En revanche, il peut être indiqué dans le traitement du reflux gastro-œsophagien compliqué (œsophagite, hypotrophie staturopondérale, pathologie otorhinolaryngologique ou pulmonaire récurrente, apnée, malaise grave, aggravation d'une affection respiratoire chronique telle que la mucoviscidose, l'asthme, la dysplasie bronchopulmonaire) [10].

Il ne faudrait pas tomber dans l'excès inverse de la situation antérieure où le cisapride était prescrit trop largement pour des regurgitations simples du nourrisson, et supprimer ce médicament du traitement du reflux gastro-œsophagien de l'enfant. Dans le respect de ses contre-indications et de ses précautions d'emploi, le cisapride reste en effet actuellement un traitement important du reflux gastro-œsophagien de

l'enfant, dans l'attente de nouveaux prokinétiques plus efficaces et mieux tolérés. De nouvelles décisions de l'Agence européenne du médicament pourraient encore modifier dans un avenir proche les conditions d'utilisation du cisapride.

## RÉFÉRENCES

- 1 Nurko S. The efficacy of cisapride : what is needed for digestion ? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000 ; 3 : 230-1.
- 2 Augood C, MacLennan S, Gilbert R, Logan S. Cisapride treatment for gastro-oesophageal reflux in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 ; 3 : CD002300.
- 3 Cucchiara S. Cisapride therapy for gastrointestinal disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996 ; 22 : 259-69.
- 4 Vandenplas Y, Ashkenazi A, Belli D, Boige N, Bouquet J, Cadranet S, et al. A proposition for the diagnosis and treatment of gastro-oesophageal reflux disease in children : a report from a working group on gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Pediatr* 1993 ; 152 : 704-11.
- 5 Faure C, Leluyer B, Aujard Y, Bedu A, Briand E, Boige N, et al. Position de sommeil, prévention de la mort subite du nourrisson et reflux gastro-œsophagien. *Arch Pédiatr* 1996 ; 3 : 598-601.
- 6 Food and Drug Administration, *JAMA* 2000 ; 283 : 2228.
- 7 Vandenplas Y, the ESPGHAN cisapride panel. Current pediatric indications for cisapride : a medical position statement of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000 ; 31 : 480-9.
- 8 Vandenplas Y, Belli D, Benatar A, Cadranet S, Cucchiara S, Dupont C, et al. The role of cisapride in the treatment of pediatric gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999 ; 28 : 518-28.
- 9 Shulman RJ, Boyle JT, Colletti RB, Friedman RA, Hayman MB, Kearns G, et al. The use of cisapride in children. *The North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999 ; 28 : 529-33.
- 10 Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. Recommandations et références médicales. Indications des explorations dans le diagnostic et le suivi de reflux gastro-œsophagien du nourrisson et de l'enfant. Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale 1995 ; 2 : 115-24.