

# Mise au point lansoprazole : pharmacocinétique, pharmacodynamique et activité thérapeutique

Ch. FLORENT

Hôpital Saint-Antoine, Paris (France)

## Lansoprazole : pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical efficacy: a review

### RÉSUMÉ

La commercialisation récente du lansoprazole demi-dose conduit à préciser les indications des deux dosages disponibles, 15 mg et 30 mg, dans la prise en charge des maladies liées à l'acidité gastrique. La biodisponibilité du lansoprazole, élevée et d'emblée maximale, explique en partie sa très grande rapidité d'action. Grâce à un effet antisécrétoire puissant, le lansoprazole 30 mg répond aux critères de cicatrisation des ulcères duodénaux (pH intragastrique supérieur à 3 sur plus de 75 % du nyctémère) et à ceux des œsophagites peptiques (pH intragastrique supérieur à 4 pendant plus de 15 heures par jour). Les études de pharmacodynamie ont mis en évidence une relation dose-effet et une forte corrélation entre les taux plasmatiques de lansoprazole et l'inhibition de la sécrétion acide. Lors de traitements prolongés, l'hypergastrinémie réactive reste modérée et aucune gastrite atrophique n'est rapportée. A l'arrêt du traitement, quelle que soit la dose, on n'observe pas d'effet rebond de la sécrétion gastrique.

Par ailleurs, plusieurs études mesurant le pH intragastrique et le débit acide basal ont démontré la supériorité de l'activité antisécrétoire du lansoprazole 30 mg par rapport à celle des anti-H<sub>2</sub> et de l'oméprazole 20 mg, elle-même similaire à celle du lansoprazole 15 mg. Dans le traitement d'attaque de l'ulcère gastro-duodénal, l'efficacité du lansoprazole 30 mg sur la cicatrisation et la sédation de la douleur est, selon les études, comparable ou supérieure à celle de l'oméprazole 20 mg. Dans l'œsophagite peptique, l'utilisation du lansoprazole 30 mg permet d'obtenir des taux de cicatrisation et de soulagement des symptômes significativement plus élevés que ceux de la ranitidine 300 mg. La sédation de la douleur apparaît plus rapide avec le lansoprazole 30 mg comparativement à l'oméprazole 20 mg. Grâce à un effet antisécrétoire, comparable à celui de l'oméprazole 20 mg, le lansoprazole 15 mg semble un dosage adapté au traitement d'entretien des œsophagites par reflux (grades III-IV) et des ulcères duodénaux. Il est également indiqué dans le traitement symptomatique du RGO non compliqué. La puissance et la bonne tolérance du lansoprazole à forte dose en font également un traitement adapté au syndrome de Zollinger-Ellison.

### SUMMARY

*Half-dose lansoprazole has changed the approach of the management of gastro-duodenal ulcer and of GORD. The high and maximal bioavailability of lansoprazole partly explains its fast antisecretory onset. Furthermore, lansoprazole 30 mg has an optimal effect on the healing of duodenal ulcers (aggregate time above pH 3 of at least 75 % of the 24-hour period) and of erosive œsophagitis (pH above 4 over 15 hours/d). Pharmacodynamics parameters show a dose-dependent inhibition and a great correlation between lansoprazole serum levels and acid suppression. During prolonged treatments, the serum gastrin increase was moderate. After cessation of treatment, no rebound effect on the acid secretion has been observed.*

*Other studies with gastric pH and basal acid output measurements have shown the greater effect of lansoprazole 30 mg compared to H<sub>2</sub>-blockers and to omeprazole 20 mg. In acute treatment of gastro-duodenal ulcer, the efficacy on healing and pain relief is either comparable or higher with lansoprazole 30 mg than with omeprazole 20 mg. In erosive œsophagitis, healing rates and symptoms relief are higher with lansoprazole 30 mg than with ranitidine 300 mg. Moreover, compared to omeprazole 20 mg, pain relief is more rapid with lansoprazole 30 mg. Studies have shown that lansoprazole 15 mg has an antisecretory effect comparable to omeprazole 20 mg. Therefore, lansoprazole 15 mg is indicated in maintenance treatment of GORD and of duodenal ulcer; it can also be used as a treatment of reflux symptoms. At high doses, lansoprazole is an efficient and safe therapy of Zollinger-Ellison.*

### INTRODUCTION

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), l'oméprazole, le lansoprazole et le pantoprazole ont largement démontré leur supériorité par rapport aux inhibiteurs des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine (cimétidine, ranitidine, famotidine, nizatidine). Leur efficacité a été démontrée dans le traitement des ulcères gastriques et duodénaux, avec ou sans éradication de *Helicobacter pylori*, mais aussi dans celui de l'œsophagite par reflux et du syndrome de Zollinger-Ellison.

Cette efficacité repose sur le meilleur contrôle de la sécrétion acide gastrique, prouvé aussi bien par des études directes de la sécrétion par tubage, que par des essais évaluant la pH-métrie gastrique des 24 heures. Elle est notamment liée à leurs propriétés pharmacologiques [52].

Les recommandations médicales [2] publiées en 1996 sur l'utilisation des anti-ulcéreux préconisaient l'utilisation en première intention des IPP en cas d'œsophagite sévère (grades III et IV). Concernant les œsophagites modérées (grades I et II), plusieurs

Tirés à part : P<sup>r</sup> Ch. FLORENT, Hôpital Saint-Antoine, Service de Gastroentérologie, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris.

*Mots-clés* : efficacité clinique, lansoprazole, pharmacocinétique, pharmacodynamique.

*Key-words* : clinical use, lansoprazole, pharmacokinetic, pharmacodynamic.

attitudes thérapeutiques étaient proposées : soit instaurer un traitement progressif, soit utiliser un traitement par IPP. Pour les patients symptomatiques sans œsophagite, le problème thérapeutique était lié, à cette époque, à l'impossibilité de prescrire les antisécrotoires dans cette indication, à l'exception de la cimétidine 200 mg ; les IPP demi-dose (lansoprazole 15 mg, oméprazole 10 mg) et les anti-H2 à faible dose n'avaient pas encore obtenu leur AMM.

La commercialisation récente des IPP demi-dose conduit à préciser la place de chacun des dosages disponibles, aussi bien dans le traitement d'attaque, que dans le traitement d'entretien ou la prise en charge du reflux gastro-œsophagien non compliqué. Comme dans la plupart des pays occidentaux, les prescriptions médicamenteuses obéissent en France à des règles de prescription [2], sous réserve d'une mise à jour régulière [57].

### **Relation entre pouvoir antisécrotoire et activité thérapeutique**

Il existe une relation étroite entre le pouvoir antisécrotoire et l'efficacité thérapeutique [17, 28, 68, 92].

Dès 1987, Jones *et al.* [51] ont mis en évidence une relation statistiquement significative entre l'inhibition de la sécrétion acide sur 24 heures ( $r = 0,911$ ,  $p < 0,0001$ ) et la cicatrisation des ulcères duodénaux. Une relation significative était rapportée avec la ranitidine entre la suppression de la sécrétion acide nocturne et la cicatrisation ( $r = 0,926$ ,  $p < 0,0001$ ).

Cette relation entre le pouvoir antisécrotoire et le degré de cicatrisation a ensuite été largement démontrée avec les IPP. Savarino *et al.* [81] ont mis en évidence une relation dose dépendante entre l'inhibition de la sécrétion gastrique, mesurée par pH-métrie, et le taux de cicatrisation à 4 semaines, avec des doses de 10, 20 et 40 mg d'oméprazole. Ainsi, la « résistance » au traitement par les IPP dépend donc principalement de leur posologie. En fait, les « pseudo-résistances » aux antisécrotoires dépendent à la fois de la puissance antisécrotoire de la molécule et de la posologie administrée [4].

Une méta-analyse de Burget *et al.* [17] réalisée sur 144 essais thérapeutiques, et regroupant plus de 14 000 malades, a permis de démontrer qu'il existe une corrélation hautement significative entre l'inhibition de la sécrétion acide sur 24 heures et le taux de cicatrisation des ulcères duodénaux ( $r = 0,9814$ ,  $p < 0,0001$ ). Pour être efficace sur la cicatrisation des ulcères duodénaux, un traitement doit être capable d'entraîner une élévation du pH intragastrique au-dessus d'une valeur de 3 pendant 18 à 20 heures par jour et ce, durant une période idéale comprise entre 3 et 4 semaines, sinon, il n'a pas d'effet thérapeutique.

Pour les œsophagites secondaires à un reflux gastro-œsophagien (RGO), Hunt [49] a montré que les anti-H2 étaient peu efficaces. Le critère majeur exigé pour permettre leur cicatrisation est d'obtenir un  $pH > 4$  pendant une durée comprise entre 15 et 21 heures sur l'ensemble du nyctémère [2, 10], ce qui ne peut être réalisé que par l'usage des IPP. Dans cette patholo-

gie, la relation a donc bien été établie entre le pouvoir antisécrotoire du principe actif, son effet sur la cicatrisation et le soulagement des symptômes de RGO [49].

Les malades dont les lésions d'œsophagite de grade III ou IV ne cicatrisent pas sous IPP à dose habituelle, ou à double dose, présentent des caractéristiques particulières [10, 45] : ils ont un reflux acide initial plus important et sont moins rapidement soulagés de leurs symptômes de RGO que les autres patients.

Dans les œsophagites de grades II à IV [7, 25], les IPP ont montré une plus grande efficacité que les anti-H2 sur la cicatrisation des lésions, compensant ainsi leur coût de traitement journalier supérieur.

Il existe peu de résistances aux antisécrotoires [4]. Les malades résistant à 3 mois de traitement par ranitidine à la posologie de 150 mg  $\times$  2/j, présentent un débit acide basal significativement augmenté par rapport aux patients non résistants ( $p < 0,001$ ) ainsi qu'un temps de reflux en position debout plus important ( $p < 0,05$ ) [26]. L'augmentation consécutive de la posologie journalière de la ranitidine ou la substitution par un IPP à dose usuelle permet d'obtenir, chez ce type de patients, la disparition des symptômes et la cicatrisation des lésions [26, 34].

En traitement prolongé, la sécurité d'emploi des IPP a été reconnue. Ces derniers entraînent une élévation de la gastrinémie, maximale au cinquième mois de traitement, qui se stabilise ensuite [69]. Cette hypergastrinémie reste modérée, même après plusieurs années de traitement [69]. L'augmentation des cellules argyrophiles gastriques est limitée et n'est pas associée à une gastrite atrophique [18].

### **Diagnostic du RGO : place de l'endoscopie et de la pH-métrie œsophagienne et gastrique**

Le terme de Reflux Gastro-Œsophagien (RGO) désigne le passage à travers le cardia d'une partie du contenu gastrique dans l'œsophage. Il existe un RGO physiologique, en particulier après les repas, qui n'entraîne ni symptôme, ni lésion de la muqueuse œsophagienne. Le RGO ne devient pathologique qu'à partir du moment où il entraîne des symptômes (induisant l'automédication ou la consultation), et/ou des lésions de la muqueuse œsophagienne [57]. L'œsophagite quant à elle, peut se compliquer d'hémorragies, de sténoses ou d'endobrachy-œsophage (EBO) qui est une lésion précancéreuse.

Le diagnostic de RGO est généralement aisé lorsque les symptômes sont digestifs (pyrosis, régurgitations, pesanteurs ou brûlures épigastriques, satiété précoce, flatulences). En revanche, il s'avère plus délicat face à des symptômes extra-digestifs (ORL, cardiaques, respiratoires) qui peuvent nécessiter des explorations fonctionnelles complémentaires (pH-métrie, manométrie, test de provocation acide couplé à des explorations fonctionnelles respiratoires, épreuve d'effort...) pouvant aller jusqu'à la coronarographie. En pratique, la présence d'un pyrosis et/ou de régurgitations typiques est suffisante pour poser cliniquement le diagnostic de RGO [30].

Cependant, en présence de signes de gravité (dysphagie, amaigrissement, anémie, douleurs nocturnes) et/ou en cas d'apparition d'une dyspepsie chez un sujet de plus de 45 ans, l'endoscopie s'avère indispensable pour vérifier l'absence d'une pathologie sévère (cancer de l'estomac ou de l'œsophage).

Le reflux duodéno-gastrique, s'il peut éventuellement être responsable de certaines dyspepsies, ne semble pas responsable de symptômes œsophagiens. Marshall *et al.* [58] n'ont pas trouvé de corrélation entre reflux biliaire et symptômes de reflux. Cette absence de relation entre symptômes et reflux alcalin n'élimine pas pour autant un rôle potentiel du reflux biliaire dans l'apparition des lésions de la muqueuse œsophagienne [91]. L'évaluation de la composante biliaire dans le reflux est réalisée au moyen d'une fibre optique et d'un spectromètre mesurant la bilirubine dans le liquide gastrique ou de reflux [58].

La mesure du pH doit être fiable et reproductible. Au niveau gastrique, la pHmétrie est mal corrélée avec la mesure de l'acidité mesurée par aspiration séquentielle du liquide gastrique, aussi bien à jeun qu'en période postprandiale [1, 35]. Cependant, il s'agit de la méthode de référence pour évaluer l'efficacité des antisécrétoires, bien que certains auteurs lui préfèrent la mesure du débit acide basal (BAO), en particulier dans le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.

Au niveau de l'œsophage, la pHmétrie courte (3 heures) en période post-prandiale est actuellement abandonnée au profit de la pHmétrie des 24 heures. Cette dernière technique est reproductible à la fois pour le diagnostic positif ou négatif de RGO typique (reproductibilité à 10 jours = 93 %) mais elle est moins reproductible vis-à-vis des reflux atypiques (84 % à 10 jours) [93]. Le pourcentage de temps passé à pH < 4 est le paramètre le plus reproductible (85 %).

*Le pH (potentiel d'hydrogène) traduit la concentration en ions H<sup>+</sup> d'un milieu. Il équivaut au logarithme décimal de l'inverse de la concentration en ions H<sup>+</sup>. En d'autres termes, un changement d'une unité de pH correspond à une variation de la concentration des ions H<sup>+</sup> d'un facteur 10. Par exemple, pH 1 correspond à une concentration de 100 mmol d'ions H<sup>+</sup> par litre, pH 2 à 10 mmol/l, pH 3 à 1 mmol/l, pH 4 à 0,1 mmol/l... Un traitement antisécrétoire qui élève le pH gastrique de 1 à 3 inhibe donc de 99 % la sécrétion acide. Ceci est actuellement possible avec les IPP, à l'inverse des anti-H2 dont le pouvoir inhibiteur ne dépasse pas 75 %.*

En pratique, les indications de la pHmétrie œsophagienne et/ou gastrique sont les suivantes [1, 33]:

- en présence de symptômes atypiques du RGO (ORL, cardiaques, pneumologiques);
- en cas d'échec d'un traitement antisécrétoire bien suivi par le patient;
- lors de la mise en évidence d'un reflux chez les patients qui sont orientés vers une chirurgie anti-reflux;

- en cas de récurrence symptomatique après une chirurgie antireflux;

- dans l'adaptation du traitement du syndrome de Zollinger Ellison par les antisécrétoires.

### Évaluation de l'activité antisécrétoire du lansoprazole

#### Modalités d'administration et études de doses

Le rythme et l'horaire d'administration des anti-sécrétoires dépendent des paramètres pharmacocinétiques de l'antisécrétoire et notamment de sa biodisponibilité. Le lansoprazole, dont la biodisponibilité est élevée et d'emblée maximale dès la première administration par voie orale, peut être pris aussi bien le matin que le soir [46], à jeun ou après le repas [64]. Le mode d'administration du lansoprazole [46] ne modifie ni le pH médian des 24 heures (4,3 *versus* 4,6), ni le temps passé à un pH > 4 (55 *versus* 59 % respectivement).

Chez les patients pour lesquels la prise par voie orale de gélules de lansoprazole est impossible, l'administration seule du contenu de la gélule, c'est-à-dire des microgranules par sonde gastrique [24], par voie orale [23] ou par une gastrostomie [84] a montré une similitude des paramètres pharmacocinétiques et donc un maintien de l'effet antisécrétoire (tableau I). Quel que soit le mode d'administration des microgranules, en gélule ou en administration directe, les concentrations maximales plasmatiques et les surfaces sous la courbe des concentrations plasmatiques du lansoprazole sont comparables à celles observées lors de l'administration de gélules entières.

TABLEAU I  
ADMINISTRATION DE MICROGRANULES  
DE LANSOPRAZOLE 30 MG PAR GASTROSTOMIE  
CHEZ 6 PATIENTS. COMPARAISON AVEC LES  
VALEURS BASALES [84].

Variable	Baseline	7 <sup>e</sup> jour	P
pH moyen	1,96	4,7	< 0,0001
pH médian	1,5	5,2	< 0,0001
% temps à pH > 3 par 24 heures	23,2	81,1	< 0,0001
% temps à pH > 4 par 24 heures	13,5	70,2	< 0,0001
% temps à pH > 5 par 24 heures	7,5	52,3	< 0,001

La pH-métrie et l'exploration de la sécrétion acide gastrique par tubage permettent d'étudier la relation dose/effet du lansoprazole. Ainsi, Berlin *et al.* [12] ont comparé l'efficacité de 3 dosages du lansoprazole, 10, 20 et 30 mg, avec le placebo. Dès J1, le pourcentage de temps passé à pH > 3 était significativement augmenté sur la période nocturne avec le lansoprazole 30 mg par rapport au placebo (59,4 % *vs* 17,5 %;  $p < 0,05$ ). Au septième jour, le débit acide basal et le

pic acide horaire avec le lansoprazole 20 et 30 mg étaient significativement diminués par rapport au placebo. De plus, le pourcentage de temps passé à pH > à 3 pendant la période nocturne était significativement augmenté pour les doses de lansoprazole 20 et 30 mg. Une exploration réalisée 7 jours après l'arrêt des traitements a montré qu'il n'existait pas d'effet rebond de la sécrétion acide, et ce quelle que soit la dose de lansoprazole utilisée.

L'augmentation des posologies du lansoprazole, jusqu'à 180 mg par jour chez des volontaires sains, accentue l'effet antisécrétoire [14]. Pour des doses supérieures ou égales à 30 mg × 2, l'effet antisécrétoire obtenu est supérieur à celui d'une prise unique de 30 mg. En revanche, l'efficacité antisécrétoire de 15 mg de lansoprazole en 2 prises est équivalente à celle de 30 mg en une seule prise (tableau II).

TABLEAU II  
PH MÉDIAN DES 24 HEURES APRÈS 5 JOURS DE TRAITEMENT AVEC 4 POSOLOGIES DE LANSOPRAZOLE (30 MG × 1, 15 MG × 2, 30 MG × 2, 30 MG × 3) DANS UNE ÉTUDE RANDOMISÉE ET CROISÉE CHEZ 16 VOLONTAIRES SAINS [14].

	30 mg × 1	15 mg × 2	30 mg × 2	30 mg × 3
pH moyen des 24 heures	4,47	4,57	5,07 <sup>a</sup>	5,63 <sup>a, b</sup>

P < 0,05 vs (a) 30 mg × 1, (b) 15 mg × 2.

L'administration de 15, 30 et 60 mg de lansoprazole pendant 7 jours entraîne une réduction dose-dépendante de la sécrétion acide basale (plus importante après 7 jours de traitement) [66] ainsi qu'une diminution de la sécrétion acide stimulée par la pentagastine respectivement de 69, 90 et 94 %. Le pourcentage d'inhibition de la sécrétion stimulée augmente de 18 % entre J2 et J8 avec le lansoprazole 15 mg, de 9 % avec le lansoprazole 30 mg et de 2 % seulement avec 60 mg. Bien qu'une élévation de la gastrinémie soit retrouvée avec les 3 dosages à J7, une normalisation des taux de la gastrinémie et de la sécrétion acide basale est observée une semaine après l'arrêt du traitement.

Des résultats analogues de la relation dose/effet du lansoprazole sur l'inhibition de la sécrétion acide ont été retrouvés en pH-métrie par Sanders *et al.* [80] avec des doses de 10, 20, 30 et 60 mg administrées pendant 7 jours. Ces auteurs ont également démontré que l'administration matinale de 30 mg de lansoprazole entraîne un pH gastrique médian sur 24 heures supérieur à celui observé lors des prises vespérales (p = 0,003), mais aucune différence en ce qui concerne le pH médian nocturne. Si les taux plasmatiques du lansoprazole sont variables d'un sujet à l'autre, il existe une relation très significative entre la surface sous la courbe de la concentration plasmatique du lansoprazole et le pH gastrique médian et ce, dès le premier jour de traitement.

L'activité antisécrétoire du lansoprazole 30 mg est très rapide (tableau III). Son effet antisécrétoire maximum est atteint 6 heures après son administration, et cela dès la première prise [11].

TABLEAU III  
DÉLAI D'ACTION DU LANSOPRAZOLE 30 MG ÉVALUÉ PAR LA PH-MÉTRIE INTRAGASTRIQUE CHEZ 9 SUJETS SAINS À J0, J1, J3, J5 ET J7 [11].

	État basal	1 <sup>er</sup> jour	3 <sup>e</sup> jour	5 <sup>e</sup> jour	7 <sup>e</sup> jour
pH moyen intragastrique des 24 heures (DS)	2,1 ± 0,3	3,6 ± 0,9*	3,8 ± 0,9*	3,8 ± 0,8*	4,1 ± 0,7*

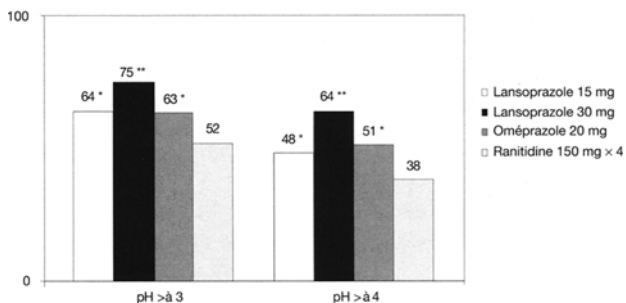
\* p < 0,05 par rapport à l'état basal.

### Lansoprazole versus anti-H2

Blum *et al.* [13] ont rapporté dans une étude randomisée, réalisée de façon croisée et en double aveugle, les résultats comparés de l'administration journalière de lansoprazole 15 mg, 30 mg, d'oméprazole 20 mg et de ranitidine 150 mg × 4 chez 29 volontaires sains. Au 5<sup>e</sup> jour de traitement, le lansoprazole, à la posologie de 15 et 30 mg, est statistiquement plus efficace que la ranitidine (p < 0,05) pour maintenir un pH > à 3 et > à 4 sur le nyctémère (fig. 1). De plus, l'efficacité antisécrétoire du lansoprazole 15 mg est similaire à celle de l'oméprazole 20 mg pour tous ces paramètres.

Chez 20 malades présentant un ulcère gastrique [79], la supériorité du lansoprazole 30 mg a été démontrée comparativement à la famotidine 20 mg × 2. L'inhibition de la sécrétion acide après 7 jours de traitement, évaluée selon le pourcentage de temps passé à pH > à 3 sur les 24 heures, la période diurne et la période nocturne, montre la supériorité du lansoprazole (99 %, 98,3 %, 99,8 %) par rapport à la famotidine (68 %, 76,5 %, 59,4 % ; p < 0,001).

### Pourcentage de temps passé à pH > à 3 et pH > à 4 durant 24 heures



\* p < 0,05 versus ranitidine.  
\*\* p < 0,05 versus lansoprazole 15 mg, oméprazole 20 mg.

Figure 1  
Comparaison de la durée de pH maintenue au dessus de 3 et 4 au 5<sup>e</sup> jour de traitement par lansoprazole 15 mg ou 30 mg, oméprazole 20 mg, et ranitidine 150 mg × 4 [13].

### Lansoprazole versus autres inhibiteurs de la pompe à protons

Selon un protocole croisé, réalisé en double aveugle et versus placebo, Dammann *et al.* [29] ont comparé 4 séquences thérapeutiques (lansoprazole 15 et 30 mg, oméprazole 20 et 40 mg), chez 10 sujets sains volontaires et mesuré aux 1<sup>er</sup>, 3<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> jours de traitement l'inhibition de la sécrétion acide gastrique induite par des repas homogénéisés. Les résultats montrent qu'au 1<sup>er</sup> jour de traitement, seul le lansoprazole 30 mg est supérieur au placebo ( $p < 0,02$ ). Aux 3<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> jours de traitement, toutes les séquences thérapeutiques sont plus efficaces que le placebo ( $p < 0,05$ ). De plus, le lansoprazole 30 mg et l'oméprazole 40 mg sont significativement supérieurs à l'oméprazole 20 mg (fig. 2).

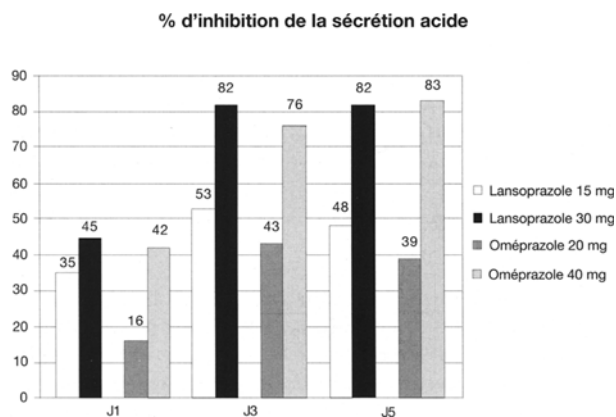


Figure 2

Taux moyen d'inhibition de la sécrétion acide stimulée par un repas en fonction des traitements administrés aux 1<sup>er</sup>, 3<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> jours [29].

Cette étude montre clairement que l'activité anti-sécrétoire est par ordre décroissant : lansoprazole 30 mg = oméprazole 40 mg > lansoprazole 15 mg = oméprazole 20 mg.

Dans l'étude rapportée précédemment (fig. 1), Blum *et al.* [13] ont comparé les effets sur le pH intragastrique, du lansoprazole 15 et 30 mg/j, de l'oméprazole 20 mg/j et de la ranitidine 150 mg × 4/j sur 5 jours de traitement. Les résultats confirment la supériorité du lansoprazole 30 mg par rapport aux autres traitements étudiés (pourcentage de temps sur 24 heures passé à pH > à 3 et à 4 :  $p < 0,05$ ). Le pH moyen sur 24 heures est également significativement supérieur sous lansoprazole 30 mg :  $4,53 \pm 0,16$  comparativement au lansoprazole 15 mg :  $3,97 \pm 0,16$ , à l'oméprazole 20 mg :  $4,02 \pm 0,16$  et à la ranitidine :  $3,59 \pm 0,16$  ( $p < 0,05$ ).

Timmer *et al.* [89] ont étudié le pH intragastrique chez 19 sujets volontaires sains après 5 jours d'un traitement par lansoprazole 30 mg, 30 mg × 2, 45 mg × 2, 60 mg × 2 et par l'oméprazole 20 mg × 2.

Une élévation significative du pH intragastrique moyen est rapportée avec le lansoprazole dès la dose de 30 mg ( $4,11 \pm 1,26$ ). Pour référence, celle de l'oméprazole 20 mg × 2 est de  $4,40 \pm 1,41$ .

Concernant la comparaison du pourcentage de temps passé à pH > à 3, les résultats obtenus avec toutes les posologies supérieures ou égales à 30 mg × 2 de lansoprazole sont significativement supérieures à l'oméprazole 20 mg × 2. A l'inverse, l'oméprazole 20 mg × 2 est statistiquement plus efficace que le lansoprazole 30 mg pour le pourcentage de temps passé à pH > à 5 (tableau IV).

TABLEAU IV  
POURCENTAGES MOYENS ET DÉVIATIONS STANDARD DU TEMPS PASSÉ À DES VALEURS DE PH SUPÉRIEURES OU ÉGALES À 3 ET 5 CHEZ 19 PATIENTS [89]

Traitement	pH > 5 (%)	p	pH > 3 (%)	p
Lansoprazole 30 mg	37,3 ± 29,2	0,015 *	64,9 ± 24,1	ns
Lansoprazole 30 mg × 2	48,1 ± 32,9	ns	76,2 ± 21,7	0,002 **
Lansoprazole 45 mg × 2	48,6 ± 29,3	ns	77,8 ± 20,6	0,007 **
Lansoprazole 60 mg × 2	51,6 ± 31,3	ns	80,7 ± 18,0	0,002 **
Oméprazole 20 mg × 2	46,2 ± 34,8		69,1 ± 25,5	

\* : Oméprazole supérieur au lansoprazole.  
\*\* : Lansoprazole supérieur à l'oméprazole.  
ns : non significatif.

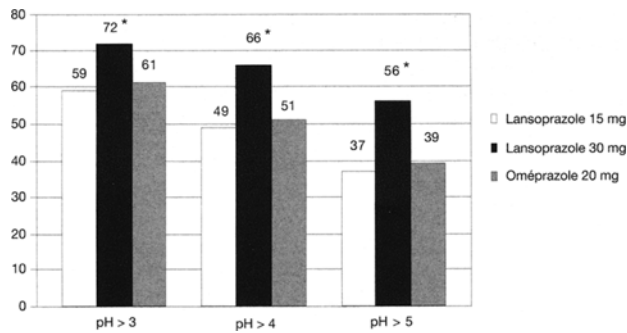
Quatre autres études ont comparé l'oméprazole et le lansoprazole en pH-métrie [15, 38, 68, 90]. Dans la première étude, Tolman *et al.* [90] ont mesuré chez 17 volontaires sains le pH intragastrique des 24 heures, avant, au 1<sup>er</sup> et au 5<sup>e</sup> jour d'un traitement par lansoprazole 15 mg, lansoprazole 30 mg ou oméprazole 20 mg. Les résultats ont mis en évidence une relation positive entre le pH intragastrique et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de chacun des 3 traitements, avec une supériorité statistiquement significative pour le lansoprazole 30 mg/j en ce qui concerne (fig. 3) :

- l'élévation du pH gastrique comparativement aux autres traitements aux 1<sup>er</sup> et 5<sup>e</sup> jours ( $p = 0,002$ ) ;
- les temps passés à pH > à 3, > à 4 et > à 5, plus prolongés que pour les autres traitements ( $p < 0,01$ ).

Une augmentation de la gastrinémie maximale à J5 a été notée dans les trois groupes étudiés. Les valeurs de la gastrinémie observées 15 jours après l'arrêt du traitement n'étaient pas significativement différentes de celles obtenues durant la phase pré-thérapeutique.

Une étude comparative [68], selon un protocole croisé et en double aveugle, a été conduite chez un nombre limité de patients avec une œsophagite de grade II selon la classification de Savary et Miller. Contrairement à l'oméprazole 20 mg, le lansoprazole 30 mg réduit de façon significative dès le 2<sup>e</sup> jour, le nombre d'épisode de reflux ( $p < 0,001$ ) et leur durée totale ( $p = 0,011$ ).

% moyen de temps passé à pH > à 3, > à 4 et > à 5 durant 24 heures



\* Lansoprazole 30 mg versus oméprazole 20 mg et lansoprazole 15 mg : p < 0,01.

Figure 3

Comparaison du pourcentage moyen de temps passé à un pH > à 3, > à 4 et > à 5 par 24 heures au 5<sup>e</sup> jour d'un traitement par lansoprazole 15 mg, lansoprazole 30 mg ou oméprazole 20 mg [90].

Deux études n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre le lansoprazole et l'oméprazole [15, 38].

L'activité antisécrétoire du lansoprazole a également été comparée à celle du pantoprazole dans deux études [37, 82].

La première étude a été publiée sous forme de résumé [82]. Elle a évalué les profils pH-métriques sur les 24 heures après 5 jours de traitement de trois IPP : l'oméprazole 20 mg, le lansoprazole 30 mg et le pantoprazole 40 mg. Les valeurs moyennes du pH des 24 heures au 5<sup>e</sup> jour de traitement et les pourcentages de temps passé à un pH > à 4 sont comparables entre les 3 inhibiteurs de la pompe à protons. Les résultats montrent une supériorité du lansoprazole 30 mg sur l'oméprazole 20 mg en ce qui concerne le pH gastrique médian sur 24 heures et le pourcentage de temps passé à pH > à 4. En revanche, une simple tendance en faveur du lansoprazole 30 mg a été mise en évidence par rapport au pantoprazole 40 mg (tableau V).

Dans la seconde étude, Florent et Forestier [37] ont comparé à J1 et J7 les effets en pH-métrie des 24 h d'un traitement de 7 jours par lansoprazole 30 mg et par pantoprazole 40 mg, chez 12 sujets sains volontaires. Une pH-métrie des 24 heures a été réalisée avant traitement, à J1 et J7 de chaque période de traitement (fig. 4). L'augmentation du pH gastrique par le lansoprazole est significativement supérieure (p < 0,05) à celle observée sous pantoprazole à J1 (pH > à 3 et 4) et à J7 (pH > à 4).

TABLEAU V

VALEURS MOYENNES ET EXTRÊMES DU PH MÉDIAN INTRAGASTRIQUE ET DU POURCENTAGE DE TEMPS PASSÉ À PH > À 4 À J5 [82].

Variable étudiée (DS)	Oméprazole 20 mg	Lansoprazole 30 mg	Pantoprazole 40 mg
pH gastrique moyen	2,75 (1,6-6,2)	3,70 (1,4-6,1)	3,20 (1,5-6,3)
% de temps passé à pH > à 4	35 (19-97)	46 (12-100)	41 (13-97)

% de temps par 24 heures passé au-dessus d'un certain pH

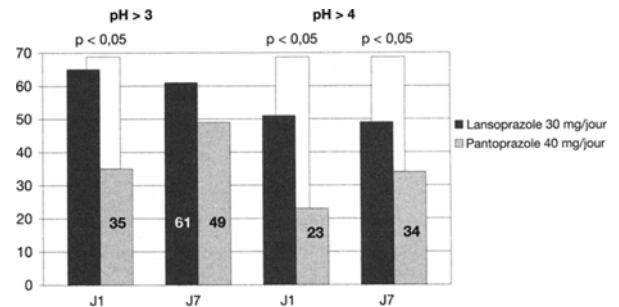


Figure 4

pH-métrie comparé entre lansoprazole 30 mg et pantoprazole 40 mg aux 1<sup>er</sup> et 7<sup>e</sup> jours de traitement [37].

Contrairement au pantoprazole dont l'effet augmente significativement entre J1 et J7, la puissance antisécrétoire du lansoprazole 30 mg est d'emblée maximale. Cela est confirmé par le pH gastrique médian des 24 heures significativement plus élevé sous lansoprazole à J1 que sous pantoprazole (p = 0,007).

En conclusion, les études de pH-métrie des 24 heures montrent que le lansoprazole présente une relation effet-dose et une très bonne corrélation entre les taux plasmatiques et l'effet inhibiteur sur la sécrétion gastrique [11, 16, 49]. Le délai d'action est très rapide et l'efficacité antisécrétoire est maximale dès la première administration (6 heures après celle-ci), contrairement à l'oméprazole 20 mg [90].

La plus grande rapidité d'action du lansoprazole comparée à celle de l'oméprazole semble liée à sa biodisponibilité supérieure et d'emblée maximale, à l'inverse de celle de l'oméprazole qui augmente entre le 1<sup>er</sup> et le 5<sup>e</sup> jour.

La plupart des essais pharmacodynamiques montrent que l'activité antisécrétoire du lansoprazole 30 mg est supérieure à celle de l'oméprazole 20 mg, elle-même similaire à celle du lansoprazole 15 mg [29, 90].

## Efficacité clinique du lansoprazole

### Traitement de l'ulcère gastrique et duodénal

#### • Traitement de la poussée ulcéreuse

Le lansoprazole à une posologie de 15 à 60 mg par jour est efficace dans le traitement d'attaque des ulcères gastriques et duodénaux, avec ou sans éradication de *Helicobacter pylori* (*Hp*) [8]. A noter qu'en France, la posologie recommandée est de 30 mg par jour dans le traitement d'attaque ; cette posologie étant doublée durant la phase d'éradication. L'efficacité du lansoprazole sur la cicatrisation des lésions ulcéreuses (tableaux VI et VII) est supérieure à celle du placebo et des anti-H2, et, selon les études, comparable ou supérieure à celle de l'oméprazole 20 mg [5, 8, 21, 32, 36, 40, 43, 46, 47, 53, 55, 56, 61, 71, 78, 86, 87, 88].

TABLEAU VI  
ÉTUDES COMPARATIVES ENTRE LE LANSOPRAZOLE ET D'AUTRES ANTISÉCRÉTOIRES  
POUR LA CICATRISATION DES ULCÈRES DUODÉNAUX EN POUSSÉE.

Référence	Durée de l'étude (semaines)	Molécule et dosage (mg/j) (nombre de patients)	Taux de cicatrisation			Différence statistiquement significative (p < 0,05)
			2 sem.	4 sem.	6 sem.	
Hotz [47]	4	L 30 (174) F 40 (90)	54 39	91 83		L 30 > F 40 à 2 semaines
Takemoto [87]	6	L 30 (155) F 40 (150)	52 37	89 80	98 92	L 30 > F 40 à 2 et 6 semaines
Licht [55]	4	L 7,5 (44) L 15 (44) L 30 (44) R 300 (48)	50 52 77 46	79 77 95 74		L 30 > L 7,5, L15 et R 300 à 2 et 4 semaines
Londong [56]	4	L 7,5 (77) L 15 (80) L 30 (78) R 300 (79)	48 59 74 51	75 84 95 89		L 30 > L 7,5, L 15 et R300 à 2 semaines
Hawkey [43]	4	L 30 (95) L 60 (96) R 300 (98)	78 80 60	93 97 81		L 30 et L 60 > R 300 à 2 et 4 semaines
Petite [71]	4	L 30 (73) O 20 (71)	58 74	94 94		L 30 > O 20 à 2 semaines
Ekström [32]	4	L 30 (143) O 20 (136)	88 98	98 97		L 30 = O 20
Chang [21]	4	L 30 (57) O 20 (54)		89 83		L 30 = O 20

L : lansoprazole ; F : famotidine ; R : ranitidine ; O : oméprazole.

TABLEAU VII  
ÉTUDES COMPARATIVES ENTRE LE LANSOPRAZOLE ET D'AUTRES ANTISÉCRÉTOIRES  
POUR LA CICATRISATION DES ULCÈRES GASTRIQUES EN POUSSÉE.

Référence	Durée de l'étude (semaines)	Molécule et dosage (mg/j) (nombre de patients)	Taux de cicatrisation		Différence statistiquement significative (p < 0,05)
			4 sem.	8 sem.	
Florent [36]	8	Lansoprazole 30 (60) Oméprazole 20 (66)	82 68	93 82	L 30 > O 20 à 8 semaines
Takemoto [88]	8	Lansoprazole 30 (175) Famotidine 40 (167)	64 38	93 83	L 30 > F 40 à 4 et 8 semaines
Rosch [78]	8	Lansoprazole 30 (293) Famotidine 40 (153)	65 53	90 82	L 30 > F 40 à 4 et 8 semaines
Bardhan [5]	8	Lansoprazole 30 (85) Lansoprazole 60 (83) Ranitidine 300 (82)	78 84 61	99 97 91	L 30 et L 60 > R 300 à 4 semaines
Michel [61]	8	Lansoprazole 30 (79) Ranitidine 300 (79)	80 62	98 86	L 30 > R 300 à 4 et 8 semaines

L : lansoprazole ; F : famotidine ; O : oméprazole ; R : ranitidine.

Globalement, la sédation de la douleur ulcéreuse est obtenue plus rapidement qu'avec les anti-H2 et l'oméprazole [21, 32, 36, 43, 55, 87].

L'histoire naturelle de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale a été profondément modifiée depuis la découverte de *Helicobacter pylori* et l'instauration de traitements visant à éradiquer cette bactérie. Alors que près de 60 % des patients rechutaient au cours des 6 premiers mois suivant la cicatrisation de leur

ulcère, les taux de rechute à 1 an après éradication de *Hp* varient entre 6 et 13 % dans les pays occidentaux.

Sur la base d'une trithérapie usuelle, les taux d'éradication de *Hp* obtenus avec le lansoprazole à double dose sont de l'ordre 80 à 90 % en intention de traiter [9, 40, 63]. In vitro, la croissance de *Hp* est inhibée par les IPP. Le lansoprazole inhibe de façon dose-dépendante l'uréase [67]. Les CMI du lansoprazole sont inférieures à celles de l'oméprazole et du pantoprazole [67].

En l'absence d'éradication de *Hp*, les traitements prolongés par antisécrétoires semblent entraîner une aggravation des lésions de gastrite fundique comme il a été montré avec l'administration de lansoprazole 15 mg pendant 12 mois. En revanche, on observe une diminution de la gastrite antrale et une raréfaction de *Hp* [60] contrairement à ce qui a été noté après traitement continu par la ranitidine 150 mg qui aggrave la gastrite antrale. Toutes les lésions histologiques sont réversibles après l'arrêt des deux traitements (ranitidine, lansoprazole).

- Traitement préventif des récurrences de la maladie ulcéreuse

Dans la maladie ulcéreuse duodénale, le traitement d'entretien peut être proposé chez les malades non infectés par *Hp*, en cas d'échecs répétés de l'éradication (au moins 2 traitements consécutifs), ou bien lors de rechute malgré l'éradication prouvée de la bactérie.

Le lansoprazole 15 mg [54] est efficace dans la prévention des récurrences ulcéreuses permettant le maintien en rémission à un an de 84 % des patients contre 39 % sous placebo ( $p < 0,001$ ). De même, en terme de récurrence de la symptomatologie, 75 % des patients sous lansoprazole 15 mg demeurent asymptomatiques sur une période de un an contre 58 % sous placebo ( $p = 0,008$ ).

#### Traitement de l'œsophagite par reflux

- Traitement d'attaque

De nombreuses études ont évalué l'efficacité du lansoprazole dans le traitement de cicatrisation des œsophagites par reflux [6, 7, 20, 22, 27, 31, 41, 48, 50, 59, 65, 70, 72, 75, 76, 83].

Les taux de cicatrisation obtenus après deux semaines de traitement par lansoprazole 30 et lansoprazole 60 mg sont comparables, respectivement 57 et 62 % [75]. Ces résultats sont confirmés dans l'étude de Earnest *et al.* [31] qui compare 3 doses de lansoprazole 15 mg, 30 mg et 60 mg, avec le placebo. Si les taux de cicatrisation sont significativement supérieurs à 4, 6 et 8 semaines pour tous les groupes lansoprazole par rapport au placebo ( $p < 0,001$ ), ceux-ci sont similaires entre lansoprazole 30 et lansoprazole 60 mg. Trois mois après l'arrêt des traitements, les taux de rémission symptomatique sont supérieurs dans les groupes lansoprazole par rapport au placebo.

Cinq études, totalisant 808 malades, ont comparé le lansoprazole à la ranitidine [7, 50, 70, 72, 75]. Dans la plupart des études la dose de lansoprazole était de 30 mg et celle de la ranitidine de 300 mg. Cependant, les doses de lansoprazole 15 mg [31, 70] et 60 mg [7, 31] ont également été étudiées.

Les taux de cicatrisation sont significativement plus élevés à 4 et 8 semaines avec le lansoprazole 30 mg qu'avec la ranitidine 300 mg en 1 ou 2 prises. A 6 semaines, les taux de cicatrisation sont de 79 et 59 % respectivement pour le lansoprazole 30 mg et la ranitidine 300 mg [72]. Comparativement à une forte

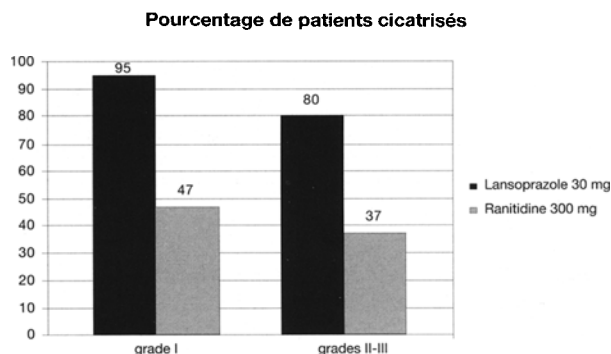
dose de ranitidine (300 mg 2 fois par jour) les taux de cicatrisation à 4 et 8 semaines [50] sont significativement supérieurs avec le lansoprazole 30 mg, respectivement 41 et 79 % ( $p < 0,001$ ) et 66 et 91 % ( $p < 0,001$ ). Dans une étude réalisée par Bardhan *et al.* [6], le taux de cicatrisation obtenu après 4 semaines de traitement par lansoprazole 30 mg est deux fois plus important que celui observé après 4 semaines de ranitidine 150 mg  $\times$  2 (84 % versus 39 % ;  $p < 0,01$ ), aussi bien pour les lésions de grade I que celles de grades II-III (fig. 5).

Toutes les études ont également confirmé la supériorité du lansoprazole par rapport à la ranitidine sur le soulagement des symptômes (pyrosis, régurgitations acides).

La supériorité du lansoprazole sur la ranitidine est donc clairement démontrée dans tous les types d'œsophagite par reflux tant pour la cicatrisation des lésions que pour le soulagement des symptômes. Ainsi, chez les malades résistants à un traitement prolongé par anti-H2, d'au moins 12 semaines, l'administration de lansoprazole 30 mg permet d'obtenir des taux élevés de cicatrisation de 82 et 92 % à 4 et 8 semaines [76]. Dans une étude comparative avec la ranitidine 150 mg  $\times$  2 chez ce même type de patients résistants aux anti-H2, le lansoprazole 30 mg a montré sa supériorité sur la cicatrisation des lésions, le soulagement du pyrosis et la consommation d'anti-acides [34].

Le lansoprazole 30 mg a été comparé à l'oméprazole 20 mg [20, 27, 41, 59, 83] et 40 mg [65]. Globalement, les taux de cicatrisation à 4 et 8 semaines sont similaires entre le lansoprazole 30 mg et l'oméprazole 20 mg.

Dans les œsophagites de grades II à IV [20], les taux de cicatrisation sont significativement plus élevés dans les groupes lansoprazole 30 mg ( $n = 422$ ) et oméprazole 20 mg ( $n = 431$ ) comparativement au groupe lansoprazole 15 mg ( $n = 218$ ). Les taux de cicatrisation à 4 et 8 semaines sont respectivement de 83 et 90 % avec le lansoprazole 30 mg, de 82 et 91 % avec l'oméprazole 20 mg et de 75 et 79 % avec le lansoprazole 15 mg. Les taux de cicatrisation obtenus



$p < 0,01$  lansoprazole 30 mg versus ranitidine 300 mg grades I, II, III.

Figure 5

Comparaison des taux de cicatrisation à 4 semaines des œsophagites de grades I et II-III par le lansoprazole 30 mg et la ranitidine 300 mg chez 151 patients [6].



après 4 semaines de traitement [65] ne sont pas significativement différents entre l'oméprazole 40 mg (81 %) et le lansoprazole 30 mg (88 %).

La plupart des études ont montré qu'en début de traitement un soulagement plus précoce des symptômes était obtenu avec le lansoprazole 30 mg par rapport à l'oméprazole 20 mg (tableau VIII). Une récente méta-analyse [48] portant sur 2 220 malades traités soit par lansoprazole, soit par oméprazole, confirme la rapidité d'action du lansoprazole sur le soulagement de la douleur au cours des 15 premiers jours de traitement.

#### • Traitement d'entretien

La plupart des études consacrées au traitement d'entretien des œsophagites par RGO après cicatrisation [3, 19, 39, 42, 74, 77, 85] ont évalué l'efficacité du lansoprazole 15 mg et 30 mg dans la prévention des récurrences endoscopiques des lésions œsophagiennes.

Les taux de rémission endoscopiques à 12 mois sont significativement supérieurs ( $p < 0,001$ ) avec le lansoprazole 15 mg (68,6 %) et le lansoprazole 30 mg (80,0 %) qu'avec 600 mg de ranitidine (32,4 %) [39].

D'autres études [74, 77] rapportent un taux de rémission endoscopique compris entre 79-87 % pour le lansoprazole 15 mg et 89-90 % pour le lansoprazole 30 mg (fig. 6).

Cinq études sur six ne décèlent pas de différence entre les taux de rémission endoscopique obtenus avec 15 et 30 mg de lansoprazole. Seule l'étude de Hatlebakk *et al.* [42] a révélé une différence significative en faveur du lansoprazole 30 mg ( $p < 0,01$ ).

En conclusion, l'efficacité des 2 dosages de lansoprazole, 15 ou 30 mg, dans la prévention des récurrences symptomatiques est similaire, mais significativement supérieure à celle observée avec la ranitidine et le placebo.

% de patients en rémission endoscopique

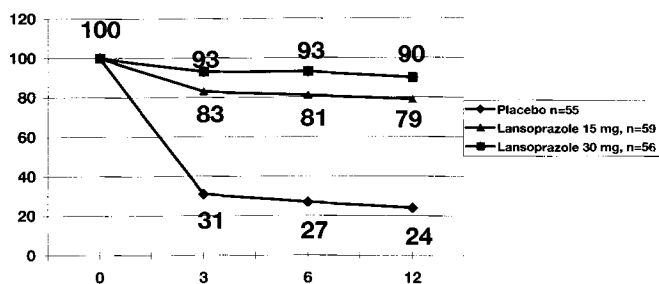


Figure 6

Taux de rémission endoscopique à 12 mois lors du traitement d'entretien des œsophagites par RGO par lansoprazole 15 et 30 mg et le placebo [77].

La prévention des récurrences symptomatiques [39, 77, 85], évaluée en pourcentage de patients asymptomatiques, est supérieure à 12 mois avec le lansoprazole 15 mg comparativement au placebo ( $p < 0,001$ ) et la ranitidine 600 mg (pyrosis et régurgitations ;  $p < 0,001$ ).

#### Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

Dans le syndrome de Zollinger-Ellison (SZE), un traitement chirurgical efficace est possible dans moins de 20 % des cas. Dans les autres cas, l'attitude thérapeutique repose sur un traitement antisécrétoire. Les IPP, qui agissent à l'étape terminale de la sécrétion acide, sont efficaces à un niveau supérieur à celui des anti-H2 et bien tolérés dans le SZE.

Mignon *et al.* [62] ont montré l'efficacité anti-sécrétoire du lansoprazole au cours du SZE. Plus récemment, Hirschowitz *et al.* [44] ont suivi sur une longue période (médiane 28 mois) une population de 26 malades traités par lansoprazole. La dose initiale permettant d'abaisser le débit acide basal en dessous

TABLEAU VIII

SOULAGEMENT DU PYROSIS. COMPARAISON DES RÉSULTATS OBTENUS AVEC LE LANSOPRAZOLE ET L'OMÉPRAZOLE DANS 5 ÉTUDES.

Référence	Durée de l'étude (semaines)	Molécule et dosage (mg/j) (nombre de patients)	Différence statistiquement significative ( $p < 0,05$ )
Corallo [27]	8	L 30 (76) O 20 (69)	L 30 = O 20
Hatlebakk [41]	8	L 30 (116) O 20 (113)	L 30 > O 20 à 4 semaines
Castell [20]	8	L 15 (218) L 30 (422) O 20 (431) Placebo (213)	L 30 > L 15 et O 20 pendant la première semaine de traitement  L30 > L 15 pendant les 8 semaines de traitement
Mec [59]	4 à 8	L 30 (282) O 20 (283)	L30 > O 20 à J3 L 30 = O 20 à J7
Mulder [65]	4 à 8	L 30 (106) O 40 (105)	L 30 = O 40

L: lansoprazole ; O: oméprazole ; J3: jour 3 ; J7: jour 7.

de 5 mEq/h était de  $66 \pm 4$  mg/j. Au cours du suivi, les doses de lansoprazole ont pu être diminuées à  $56 \pm 12$  mg/j. Une récurrence ulcéreuse a été observée chez 3 des 5 malades ayant une gastrectomie partielle, dont une perforation mortelle. La gastrinémie et les populations de cellules ECL n'ont pas été modifiées au cours du traitement. Plus récemment encore, Pospai *et al.* [73] ont rapporté une étude prospective réalisée chez 14 malades présentant un SZE, traités par lansoprazole. Neuf malades étaient bien contrôlés par 60 mg de lansoprazole, 2 par 90 mg, 1 par 120 et 1 par 180 mg. La densité des cellules argyrophiles et des cellules à gastrine n'a pas été modifiée après 6 mois de traitement.

Le lansoprazole représente donc un traitement efficace et bien toléré dans le SZE.

### CONCLUSION

Le lansoprazole (15 et 30 mg) est efficace et bien toléré dans le traitement, à court et à long termes, des

maladies liées à l'acidité gastrique. La supériorité pharmacodynamique et clinique du lansoprazole par rapport aux anti-H2 a été clairement démontrée.

La rapidité d'action de l'effet antisécrétoire du lansoprazole 30 mg est supérieure à celle de l'oméprazole 20 mg, se traduisant par un soulagement de la douleur qui semble plus précoce au cours des deux premières semaines de traitement. Si les taux de cicatrisation semblent plus élevés avec le lansoprazole 30 mg dans la pathologie ulcéreuse gastroduodénale, en revanche, les résultats sont similaires entre ces 2 IPP dans l'œsophagite par RGO.

Grâce à une efficacité antisécrétoire importante, comparable à celle de l'oméprazole 20 mg dans plusieurs études, le lansoprazole 15 mg apparaît comme un dosage adapté au traitement d'entretien des œsophagites par RGO ou des ulcères duodénaux ainsi qu'au traitement symptomatique du RGO non compliqué. Comparativement au pantoprazole, les résultats pHmétriques en faveur du lansoprazole demandent à être confirmés par des études cliniques.

### RÉFÉRENCES

1. A.G.A. — American gastroenterological association medical position statement: guidelines on the use of esophageal pH recording. *Gastroenterology* 1996, 110, 1981-1996.
2. ANDEM. — Anti-ulcéreux: recommandations et références médicales. *Gastroentérol. Clin. Biol.*, 1996, 20, 991-1008.
3. BALDI F., BARDHAN K.D., BORMAN B.C. *et al.* — Lansoprazole maintains healing in patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology*, 1996, 110, A55.
4. BARDHAN K.D. — Is there any acid peptic disease that is refractory to proton pump inhibitors? *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1993, 7, S13-S24.
5. BARDHAN K.D., AHLBERG J., HISLOP W.S. — Rapid healing of gastric ulcers with lansoprazole. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1994, 8, 215-220.
6. BARDHAN K.D., HAWKEY C.J., LONG R.G. *et al.* — Lansoprazole versus ranitidine for the treatment of reflux esophagitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1995, 9, 141-151.
7. BARDHAN K.D. — The role of proton pump inhibitors in the treatment of gastro-œsophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1995, 9, S15-S25.
8. BARRADELL L.B., FAULDS D., MCTAVISH D. — Lansoprazole, a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic efficacy in acid-related disorders. *Drugs*, 1992, 44, 225-250.
9. BAZZOLI F., POZZATO P., ZAGARI M., FOSSI S. *et al.* — Efficacy of lansoprazole in eradicating *Helicobacter pylori*. A meta Analysis. *Helicobacter*, 1998, 3 (3), 195-201.
10. BELL N.J.V., BURGET D., HOWDEN C.W., WILKINSON J., HUNT R.H. — Appropriate acid suppression for the management of gastro-œsophageal reflux disease. *Digestion*, 1992, 51, S59-S69.
11. BELL N.J.V., HUNT R.H. — Time to maximum effect of lansoprazole on gastric pH in normal male volunteers. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1996, 10, 897-904.
12. BERLIN I., MOLINIER P., DUCHIER A. *et al.* — Dose ranging study of lansoprazole, a new proton pump inhibitor, in patients with high gastric acid secretion. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1992, 43, 117-119.
13. BLUM R.A., SHI H., KAROL M.D., GRESKI-ROSE P.A., HUNT R.H. — The comparative effects of lansoprazole, omeprazole and ranitidine in suppressing gastric acid secretion. *Clin. Ther.*, 1997, 19, 1013-1023.
14. BLUM R.A., HUNT T.H., KIDD S.L., SHI H., JENNINGS D.E., GRASKI ROSE D.E. — Dose-response relationship of lansoprazole to gastric acid antisecretory effects. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1998, 12, 321-327.
15. BRULEY DES VARANNES S., LEVY P., LARTIGUE S., DELLATOLAS F., LEMAIRE M., GALMICHE J.P. — Comparison of lansoprazole with omeprazole on 24-hours intragastric pH, acid secretion and serum gastrin in healthy volunteers. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1994, 8, 309-314.
16. BRUNNER G., HELL M., HENGELS K.J., HENNIG U., FUCHS W. — Influence of lansoprazole on intragastric 24-hour pH, meal stimulated gastric acid secretion, and concentration of gastrointestinal hormones and enzymes in serum and gastric juice in healthy volunteers. *Digestion*, 1995, 56, 137-144.
17. BURGET D.W., CHIVERTON S.G., HUNT R.H. — Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? *Gastroenterology*, 1990, 99, 345-351.
18. CADIOT G., VISSUZAINNE C., POSPAÏ D., RUSZ-NIEWSKI P., POTET F., MIGNON M. — Influence des traitements prolongés par inhibiteurs de la pompe à protons sur la gastrinémie et la muqueuse fundique. *Gastroentérol. Clin. Biol.*, 1995, 19, 811-817.
19. CARLING L., AXELSSON C., FORSELL H. *et al.* — Lansoprazole versus omeprazole in long term maintenance treatment of reflux esophagitis, a Scandinavian multicentre trial. *Gut*, 1996, 39, A182.
20. CASTELL D.O., RICHTER J.E., ROBINSON M., SONTAG S.J., HABER M.M. and the lansoprazole group. — Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of erosive reflux esophagitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 1996, 91, 1749-1757.
21. CHANG F.Y., CHIANG C.Y., TAM T.N., NG. WW AND LEE S.D. — Comparison of lansoprazole and omeprazole in the short term management of duodenal ulcer in Taiwan. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1995, 10, 595-601.

22. CHIBA N., DE GARA C.J., WILKINSON J.M., HUNT R.H. — Speed of healing and symptom relief in grade II to IV — Gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 1997, 112, 1798-1818.
23. CHUN A.H.C., EASON C.J., SHI H.H., CANA VAUGH J.H. — Lansoprazole, an alternative method of administration of a capsule dosage formulation. *Clin. Ther.*, 1995, 17, 441-447.
24. CHUN A.H.C., SHI H.H., ACHARI R., DENNIS S., CANA VAUGH J.H. — Lansoprazole, administration of the content of a capsule dosage formulation through a nasogastric tube. *Clin. Ther.*, 1996, 18, 833-842.
25. COLIN-JONES D.G. — The role and limitations of H<sub>2</sub>-receptors antagonists in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1995, 9, S9-S14.
26. COLLEN M.J., LEWIS J.H., BENJAMIN S.B. — Gastric acid hypersecretion in refractory gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*, 1990, 98, 654-661.
27. CORALLO J., HELBERT T., HOUCKE P. *et al.* — Évaluation de l'activité du lansoprazole dans le traitement de l'œsophagite par reflux. *Act. Méd. Int. - Gastroentérologie*, 1994, 8, 433-438.
28. DAMMANN H.G., VON ZÜR MÜHLEN A., BALKS H.J. *et al.* — The effects of lansoprazole, 30 or 60 mg daily, on gastric pH and on endocrine function in healthy volunteers. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1993, 7, 191-196.
29. DAMMANN H.G., FUCHS W., RICHTER G., BUKHARDT F., WOLF N., WALTER TH. A. — Lansoprazole versus omeprazole, influence on meal-stimulated gastric acid secretion. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1997, 11, 359-364.
30. DENT J. — Gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion*, 1998, 59, 433-445.
31. EARNEST D.L., DORSCH E., JONES J. *et al.* — A placebo-controlled dose-ranging study of lansoprazole in the management of reflux esophagitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 1998, 93, 238-243.
32. EKSTROM P., CARLING L., UNGE P. *et al.* — Lansoprazole versus omeprazole in active duodenal ulcer. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1995, 30, 210-215.
33. ERGUN G.A., KAHRILAS P.J. — Clinical applications of esophageal manometry and pH monitoring. *Am. J. Gastroenterol.*, 1996, 91, 1077-1089.
34. FELDMAN M., HARFORD W., FISHER W.V. *et al.* — Treatment of reflux esophagitis resistant to H<sub>2</sub>-receptor antagonists with lansoprazole, a new H<sup>+</sup>: K<sup>+</sup>-ATPase inhibitor: a controlled, double-blind study. *Am. J. Gastroenterol.*, 1993, 88 (8), 1212-1217.
35. FISHER R.S., SHER D.J., DONAHUE D., SENIOR J., KREVSKY B. — A single intragastric pH electrode does not accurately measure intragastric acidity. *Am. J. Gastroenterol.*, 1996, 91, 1167-1172.
36. FLORENT C., AUDIGIER J.C., BOYER J. *et al.* — Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of gastric ulcer: a multicentre study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1994, 6, 1135-1139.
37. FLORENT C., FORESTIER S. — Twenty-four hour intragastric acidity: comparison of lansoprazole 30 mg with pantoprazole 40 mg. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1997, 9, 195-200.
38. FLORENT CH., FORESTIER S., JOUBERT M. — Comparaison en pH-métrie sur 24 h de 30 mg de lansoprazole et de 20 mg d'oméprazole chez le sujet sain. *Acta Endoscopica*, 1997, 27, 155-161.
39. GOUGH A.L., LONG R.G., COOPER B.T., FOSTER C.S., GARRET A.D., LANGWORTHY C.H. — Lansoprazole versus ranitidine in the maintenance treatment of reflux oesophagitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1996, 10, 529-539.
40. HARRIS A.W., MISIEWICZ J.J., BARDHAN K.D. *et al.* — Incidence of duodenal ulcer healing after 1 week of proton pump inhibitor triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1998, 12, 745.
41. HATLEBAKK J.G., BERSTAD A., CARLING L. *et al.* — Lansoprazole versus omeprazole in short-term treatment of reflux oesophagitis. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1993, 28, 224-228.
42. HATLEBAKK J.G., BERSTAD A. — Lansoprazole 15 and 30 mg daily in maintaining healing and symptoms relief in patients with reflux oesophagitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1997, 11, 365-372.
43. HAWKEY C.J., LONG R.G., BARDHAN K.D., *et al.* — Improved symptom relief and duodenal ulcer healing with lansoprazole, a new proton pump inhibitor, compared with ranitidine. *Gut*, 1993, 34, 1458-1462.
44. HIRSCHOWITZ B.I., MOHNEN J., SHAW S. — Long-term treatment with lansoprazole for patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1996, 10, 507-522.
45. HOLLOWAY R.H., DENT J., NARIELVALA F., MACKINNON A.M. — Relation between oesophageal acid exposure and healing of oesophagitis with omeprazole in patients with severe reflux oesophagitis. *Gut*, 1996, 38, 649-654.
46. HONGO M., OHARAS S., HIRASAWA Y., ABE S., ASAKI S., TOYOTA T. — Effect of lansoprazole on intragastric pH. Comparison between morning and evening dosing. *Dig. Dis. Sci.*, 1992, 37, 882-890.
47. HOTZ J., KLEMERT R. *et al.* — Lansoprazole versus famotidine, efficacy and tolerance in the acute management of duodenal ulceration. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1992, 6, 87-95.
48. HUANG J.Q., HUNT R.H. — Meta-analysis of comparative trials for healing erosive esophagitis (EE) with proton pump inhibitors (PPIs) and H<sub>2</sub>-receptor antagonists (H<sub>2</sub>RAs). *Gastroenterology*, 1998, 114, A154.
49. HUNT R.H. — The relationship between the control of pH and healing and symptom relief in gastro-oesophageal disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1995, 9, S3-S7.
50. JANSEN J.B.M., HAZENBERG B.P., TAN T.G. *et al.* — Lansoprazole (30 mg) is more effective than high-dose ranitidine (2 × 300 mg) in moderate to severe reflux esophagitis: a Dutch multi-center trial. *Gastroenterology*, 1996, 110, A143.
51. JONES D.B., HOWDEN C.W., BURGET D.W., KERR G.D., HUNT R.H. — Acid suppression in duodenal ulcer: a meta-analysis to define optimal dosing with antisecretory drugs. *Gut*, 1987, 28, 1120-1127.
52. KATASHIMA M.K., YAMAMOTO K., TOKUMA Y., HATA T., SAWADA Y., IGA T. — Comparative pharmacokinetic analysis of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole, in humans. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.*, 1998, 1, 19-26.
53. LANGTRY H.D., WILDE M.I. — Lansoprazole. An update of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of acid-related disorders. *Drugs*, 1997, 54, 473-500.
54. LANZA F., GOFF J., SILVERS D. *et al.* — Prevention of duodenal ulcer recurrence with 15 mg lansoprazole. *Dig. Dis. Sci.*, 1997, 42, 2529-2536.
55. LICHT H., ANDRIEU J., BOGNEL J.C. *et al.* — Lansoprazole versus ranitidine dans le traitement des ulcères duodénaux: résultats d'un essai multicentrique, contrôlé, randomisé, en double insu sur groupes parallèles. *Méd. Chir. Dig.*, 1990, 19, 4, 251-254.
56. LONDONG W., BARTH H., DAMMANN H.G. *et al.* — Dose related healing of duodenal ulcer with proton pump inhibitor lansoprazole. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1991, 5, 245-254.
57. MAINGUET P. — Le traitement médical du reflux gastro-œsophagien: concilier efficacité, éthique et coût. *Acta Endoscopica*, 1997, 27, 1-11.
58. MARSHALL R.E.K., ANGGIANSAH A., OWEN W.A., OWEN W.J. — The relationship between acid and bile reflux and symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*, 1997, 40, 182-187.
59. MEE A.S., ROWLEY J.L. and the lansoprazole research group. — Rapid symptom relief in reflux oesophagitis: a comparison of lansoprazole and omeprazole. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1996, 10, 757-763.
60. MEINING A., KIEL G., STOLTE M. — Changes in *Helicobacter pylori*-induced gastritis in the antrum and corpus during and after 12 months of treatment with ranitidine and lansoprazole in patients with duodenal ulcer disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1998, 12, 735-740.

61. MICHEL P., LEMAIRE M., COLIN R. *et al.* — Short report, treatment of gastric ulcer with lansoprazole or ranitidine, a multicentre clinical trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1994, 8, 119-122.
62. MIGNON M., HOCHLAF S., FORESTIER S., RUSZ-  
NIEWSKI P., VATIER J., JOUBERT-COLLIN M. — Effet  
dose-réponse du lansoprazole chez les malades atteints du syn-  
drome de Zollinger Ellison. *Gastroentérol. Clin. Biol.*, 1994, 18,  
13-16.
63. MISIEWICZ J.J., HARRIS A.W., BARDHAN K.D., *et al.* —  
One week triple therapy for *Helicobacter pylori*: a multicentre  
comparative study. *Gut*, 1997, 41, 735-739.
64. MOULES I., GARRET A., BROCKLEBANK D., OLIVIER  
S. — Gastric acid inhibition by the proton pump inhibitor lan-  
soprazole is unaffected by food. *Br. J. Clin. Res.*, 1993, 4, 153-  
161.
65. MUDLER C.J., DEKKER W., GERRETSEN M. — Lan-  
soprazole 30 mg versus omeprazole 40 mg in the treatment of  
reflux œsophagitis grade II, III and IVa, a Dutch multicentre  
trial. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1996, 8, 1101-1106.
66. MÜLLER P., DAMMANN H.G., LEUCHT U., SIMON B. —  
Human gastric acid secretion following repeated doses of AG-  
1749. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1989, 3, 193-198.
67. NAKAO M., MALFERTHEINER P. — Growth inhibitory  
and bactericidal activities of lansoprazole compared with those  
of omeprazole and pantoprazole against *Helicobacter pylori*.  
*Helicobacter*, 1998, 1, 21-27.
68. NEWTON M., BURMHAM W.R., KAMM M.A. — Speed of  
onset of œsophageal acid reduction with different proton-  
pumps inhibitors in patients with reflux œsophagitis. *Eur. J.*  
*Gastroenterol. Hepatol.*, 1998, 10, 753-758.
69. PENSON J., PUTTEMANS M., SMETS J. — Evolution of  
gastrin during a treatment of 6 years with lansoprazole. *Diges-  
tion*, 1998, 59, S604.
70. PETITE J.P., AUCOMTE A., BARBARE J.C. *et al.* — Lan-  
soprazole versus ranitidine dans le traitement de l'œsophagite  
peptique par reflux. Étude multicentrique. *M.C.D.*, 1991, 20,  
462-468.
71. PETITE J.P., SLAMA J.L., LICHT H. *et al.* — Comparaison  
du lansoprazole (30 mg) et de l'oméprazole (20 mg) dans le  
traitement de l'ulcère duodénal. *Gastroentérol. Clin. Biol.*,  
1993, 17, 334-340.
72. PLEIN K., STOLTE M., FUCHS W. *et al.* — Lansoprazole vs  
ranitidine-efficacy in healing acute reflux esophagitis and  
influence on hyperregenerative esophagopathy. *Gut*, 1995, 37,  
A38.
73. POSPAÍ D., CADIOT G., FORESTIER S. *et al.* — Efficacité  
et tolérance du lansoprazole dans le traitement du syndrome  
de Zollinger Ellison. *Gastroentérol. Clin. Biol.*, 1998, 22, 801-  
808.
74. POYNARD T., STAUB J.L., LEMEREZ M. *et al.* — Efficacy  
and safety of lansoprazole 15 mg OAD or 30 mg OAD as one  
year maintenance treatment for erosive reflux esophagitis: a  
randomized trial. *Gastroenterology*, 1995, 108, A195.
75. ROBINSON M., SAHBAT B., AVNER D., JHALAS N.,  
GRASKI-ROSE P.A., JENNINGS D.E. — A comparison of  
lansoprazole and ranitidine in the treatment of erosive œso-  
phagitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1995, 9, 25-31.
76. ROBINSON M., CAMPBELL D.R., SONTAG S., SABESIN  
S.M. — Treatment of erosive reflux esophagitis resistant to  
H2-receptors antagonist therapy. *Dig. Dis. Sci.*, 1995, 40, 590-  
597.
77. ROBINSON M., LANZA F., AVNER D., HABER M. —  
Effective maintenance treatment of reflux esophagitis with  
low-dose lansoprazole. *Ann. Intern. Med.*, 1996, 124, 859-867.
78. RÖSCH T., SCHUSDZIARRA V., GRYMBONSKIT. *et al.* —  
Efficacy of lansoprazole in the treatment of gastric ulcer. *Hell.*  
*J Gastroenterol.*, 1992, suppl. 300, 1157A.
79. SAKAGUCHI M., ASHIDA K., UMEGAKI E., MIYOSHI  
H., KATSU K.I. — Suppressive action of lansoprazole on gas-  
tric acidity and its clinical effect in patients with gastric ulcers:  
comparison with Famotidine. *J. Clin. Gastroenterol.*, 1995, 20,  
S27-S31.
80. SANDERS S.W., TOLMAN K.G., GRESKI P.A., JEN-  
NINGS D.E., HOYOS P.A. — The effects of lansoprazole, a  
new H<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase inhibitor, on gastric pH and serum gastrin.  
*Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1992, 6, 359-372.
81. SAVARINO V., SANDRO MELA G., ZENTILIN P. *et al.* —  
Variability in individual response to various doses of omepra-  
zole: implications for antiulcer therapy. *Dig. Dis. Sci.*, 1994, 39,  
161-168.
82. SCHOLTZ H.E., MEYER B.H., LUUS H.G. — Comparison  
of the effects of lansoprazole, omeprazole and pantoprazole on  
24-hours gastric pH in healthy males. *South Afr. Med. J.*, 1995,  
85, A 915.
83. SEKIGUCHI T., HORIKOCHI T., NISHIOKA T. *et al.* —  
Clinical effect of proton pump inhibitors on reflux esophagitis.  
*Nip. Rinsho*, 1992, 50, 131-137.
84. SHARMA V.K., UGHEOKE E.A., VASUDEVA R., HOW-  
DEN C.W. — The pharmacodynamics of lansoprazole admini-  
stered *via* gastrostomy as intact, non-encapsulated granules.  
*Digestion*, 1998, 59, S242. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1998, 12,  
1171-1174
85. SONTAG S.J., KOGUT D.G., FLEISHMANN R. *et al.* —  
Lansoprazole prevents recurrence of erosive reflux esophagitis  
previously resistant to H2-RA therapy. *Am. J. Gastroenterol.*,  
1996, 91, 1758-1765.
86. SPINZI G.C., BIERTI L., BORTOLI A. *et al.* — Comparison  
of omeprazole and lansoprazole in short-term triple therapy  
for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.*,  
1998, 12, 433-438.
87. TAKEMOTO T., NAMIKI M., GOTO Y. *et al.* — A study of  
clinical usefulness of lansoprazole in treating duodenal ulcer.  
*Clin. Adult Dis.*, 1991, 21, 3, 613-631.
88. TAKEMOTO T., NAMIKI M., GATO Y. *et al.* — A study of  
clinical usefulness of lansoprazole in treating gastric ulcer.  
*Clin. Adult Dis.*, 1991, 21, 3, 613-631.
89. TIMMER W., RIPKE H., KLEIST P. *et al.* — Effect of four  
lansoprazole dose levels and one dosage regimen of omepra-  
zole on 24-hours intragastric pH in healthy subjects. *Aliment.*  
*Pharmacol. Ther.*, 1995, 17, 489-495.
90. TOLMAN K.G., SANDERS S.W., BUCHI K.N., KAROL  
M.D., JENNINGS D.E., RINGHAM G.L. — The effects of  
oral doses of lansoprazole and omeprazole on gastric pH. *J.*  
*Clin. Gastroenterol.*, 1997, 24, 65-70.
91. VAEZI M.F., RICHTER J.E. — Role of acid and duodeno-  
gastrœsophageal reflux in gastrœsophageal reflux disease.  
*Gastroenterology*, 1996, 111, 1192-1199.
92. VALLOT TH., GALMICHE JP., GOUILLOUD-CELLE S.,  
MIGNON M. — Modifications du pH gastrique induites par  
les traitements antisécrotoires. *Gastroentérol. Clin. Biol.*, 1991,  
15, 80-87.
93. WIENER G.J., MORGAN T.M., COPPER J.B. *et al.* —  
Ambulatory 24-hours esophageal pH monitoring. *Dig. Dis.*  
*Sci.*, 1988, 33, 1127-1133.