

**Résumé des discussions et controverses
concernant l'élaboration des
critères d'évaluation de l'utilisation
des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)**

DISCUSSIONS ET CONTROVERSES ABORDÉES AU COMITÉ SCIENTIFIQUE

UTILISATION DES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS

C'est au cours d'une consultation des établissements de santé membres du RRUM que les inhibiteurs de la pompe à protons ont été identifiés comme présentant un potentiel d'amélioration de leur utilisation. Le sujet des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), bien que traité à deux reprises depuis la création du RRUM, a encore suscité l'intérêt d'une majorité de membres. Cette fois-ci, il s'agit pour le RRUM de se pencher de façon plus précise sur les aspects concernant l'utilisation intraveineuse des IPP et dans un contexte de soins intensifs. De plus, les éléments présents dans les derniers critères publiés en 1997 ont été mis à jour.

Les experts et membres du comité scientifique se sont rencontrés le 27 novembre 2001 afin de discuter des points de controverses et de clarifier certains critères d'utilisation. Nous vous présentons un résumé des discussions tenues lors de cette journée. Le présent document vous aidera à comprendre et nuancer les critères établis.

L'utilisation des IPP et la personne âgée

Les critères d'indication ont été élaborés en tenant compte d'un accès complet aux ressources humaines et matérielles normalement disponibles dans les centres hospitaliers de soins de courte durée. Il est donc important, en particulier pour les centres d'hébergement et de soins de longue durée, d'adapter les critères en fonction des ressources disponibles et du niveau d'intervention (niveau de soins).

L'UTILISATION DES IPP EN PÉDIATRIE, CHEZ LA FEMME ENCEINTE ET QUI ALLAITE

Pédiatrie (sujets âgés d'un an à 18 ans) ^(75,78-84,128,164,165)

Les IPP sont utilisés de plus en plus fréquemment en pédiatrie depuis les cinq dernières années. L'oméprazole et le lansoprazole sont les plus utilisés avec un excellent profil d'innocuité et d'efficacité à court terme. L'expérience sur 5-10 ans tend à démontrer le même profil d'innocuité que dans la population adulte mais le peu d'étude à ce sujet demande une prudence à cet égard.

Les IPP sont utilisés essentiellement pour les cas d'œsophagite de reflux ou de reflux gastro-oesophagien réfractaires aux anti-H2. Malgré l'absence d'étude à ce sujet, l'attitude « step down » comprenant l'essai d'IPP chez un (e) adolescent (e) souffrant de symptômes typiques de RGO est de plus en plus utilisée. Les IPP sont également utilisés dans les indications présentées à la section 1.3 des critères. Concernant l'éradication de *H. pylori*, la quadruple thérapie n'est pas ou très rarement utilisée chez l'enfant. L'utilisation des IPP en traitement d'entretien n'a pas été étudiée chez l'enfant à l'exception de l'indication du traitement de l'oesophagite et du reflux gastro-oesophagien. Pour l'instant, la conduite suggérée dans le traitement d'entretien de l'ulcère gastro-duodéal est en général la même que pour l'adulte. Toutefois, le Comité a convenu de ne pas présenter les critères de traitement d'entretien pour lesquels aucune étude ne supportait l'utilisation d'un IPP. Le Comité est d'avis que ces cas exceptionnels, normalement suivis par un gastro-pédiatre, devraient être révisés par les pairs.

Les IPP sont en général utilisés chez les enfants de plus d'un an. Très peu d'études ont évalué la pharmacocinétique et l'efficacité en deçà de cet âge. Les anti-H2 (ranitidine) peuvent être utilisés à haute dose dans ce groupe d'âge sans effets secondaires significatifs (6-12 mg/kg/jour, bid-tid). Il serait souhaitable que l'utilisation des IPP chez les enfants de moins d'un an soit effectuée sous la supervision d'un gastro-entérologue pédiatre. Certains effets indésirables de type irritabilité, insomnie, agitation ont été observés dans ce groupe et à l'occasion chez les enfants plus âgés. La posologie est en général diminuée de moitié ou cessée lorsqu'une telle situation se produit.

Le problème majeur de l'utilisation des IPP en pédiatrie est la formulation. Il n'y a pas de formulation liquide commercialisée au Canada. Il faut ouvrir les capsules d'oméprazole ou de lansoprazole et mélanger les granules à un milieu faiblement acide comme le jus, le yogourt ou la compote de fruit, administrées 15-30 min avant le repas matinal. Les formulations maison à base de bicarbonate sont de très mauvais goût et difficilement administrées chez l'enfant.

Les préparations d'ésomeprazole, pantoprazole et rabéprazole ont été très peu utilisées en pédiatrie jusqu'à maintenant et nous ne pouvons pour l'instant, recommander leur utilisation chez l'enfant. Toutefois, le pantoprazole pourrait être utilisé lorsque la voie intraveineuse est requise.

Grossesse et allaitement

Une étude⁽¹⁶⁶⁾ rapporte que l'utilisation de l'oméprazole en début ou en fin de grossesse n'est pas associée à un plus grand risque de malformations chez le fœtus. Tous les IPP (sauf oméprazole catégorie C) ont été évalués comme faisant partie de la catégorie B selon la « Food and Drug Administration », agence américaine de réglementation pour les produits pharmaceutiques^(24,100,112).

À l'heure actuelle, il est impossible de déterminer avec certitude si l'allaitement est compatible avec la prise d'IPP⁽¹⁰⁰⁾.

INDICATIONS

Aux indications déjà décrites dans le document *critères d'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons* publié par le RRUM en 1997, ont été ajoutées celles se rapportant à l'utilisation de la voie intraveineuse des IPP, à l'usage en pédiatrie et aux soins intensifs.

La mise à jour des critères a permis de réévaluer la nécessité de documenter le diagnostic à l'aide d'une endoscopie ou d'un transit digestif avant de débiter un IPP. Selon les experts, il est maintenant acceptable de débiter un traitement d'emblée sans procéder à une endoscopie ou à un transit digestif. La rareté des ressources en place et le coût engendré par ces procédures rendent leur utilisation non pertinente pour seule fin de validation d'un diagnostic déjà établi par la

clinique ⁽¹⁶⁷⁾. L'endoscopie demeure indiquée pour les sujets présentant des symptômes d'alarme tels qu'une masse abdominale, dysphagie, odynophagie, anorexie, perte de poids inexplicée et saignement digestif ⁽¹⁶⁸⁾.

La mise à jour des critères a aussi mené à une discussion sur la place que devrait occuper les IPP et les autres types de traitement pharmacologique i.e. anti-H2, prokinétiques ou association des deux pour chaque indication. Outre le traitement de la prophylaxie de l'ulcère de stress, où les anti-H2 représentent toujours les agents de choix ⁽⁶⁴⁾, il appert que les IPP sont maintenant des agents de première intention et ce, pour toutes les autres indications présentées ⁽¹⁶⁹⁾.

Traitement aigu de l'ulcère duodéal

Selon l'opinion des experts invités, la grande majorité des ulcères duodénaux sont encore associés à l'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) et en second lieu aux AINS. On doit cependant reconnaître que les ulcères duodénaux n'étant pas associés à *H. pylori* ou aux AINS prennent une plus grande place sans être plus prévalents dans les étiologies possibles d'ulcères ⁽¹⁷⁰⁾. L'avis du Comité est que tous les sujets atteints d'ulcères duodénaux méritent un traitement d'éradication de *H. pylori* en première intention lors d'une détection positive.

Traitement aigu du RGO et de l'oesophagite

Plusieurs auteurs indiquent que les IPP soulagent mieux les symptômes de reflux et parviennent à guérir plus efficacement les oesophagites et les lésions ulcéreuses que les anti-H2 ou les prokinétiques ^(167,171,172). L'approche « step up », plus conservatrice, qui consiste à passer par étapes successives aux mesures non-pharmacologiques, aux antacides, puis aux anti-H2 ou prokinétiques et enfin aux IPP dans les cas réfractaires, est de plus en plus délaissée ⁽¹⁷¹⁾. Certains auteurs croient qu'elle est abandonnée à tort pour le traitement du RGO léger à modéré parce que les données d'efficacité des IPP sont basées surtout sur une population de sujets réfractaires ou ayant une pathologie plus complexe ⁽¹⁷³⁾. Malgré tout, il est maintenant d'usage que l'on débute d'emblée un IPP pour une période de 2-4 semaines chez un sujet présentant des symptômes de reflux gastro-oesophagien. Cette approche « step down » est d'autant plus justifiée

que la plupart des sujets auront tenté de s'auto traiter avec d'autres produits disponibles en vente libre avant leur visite chez le médecin ou à l'hôpital. Les IPP sont alors utilisés à des fins diagnostiques⁽¹⁷¹⁾. Les consultations de spécialistes et les endoscopies étant moins nombreuses avec cette approche, les montants présumément épargnés couvriraient les coûts d'acquisition pour ces produits⁽¹⁷¹⁾.

Traitement aigu de l'hémorragie digestive haute

Peu de références^(49,113) supportent l'utilisation des IPP par voie orale dans le traitement de l'hémorragie digestive haute. Malgré des résultats favorables à l'utilisation d'un IPP par voie orale pour cette indication^(49,113,115) et considérant les inquiétudes manifestées par les experts relatives à l'éthique de certaines de ces études, ceux-ci sont d'avis que l'administration par voie orale des IPP est réservée aux cas d'hémorragie digestive haute en l'absence de saignement actif ou d'un haut risque de resaignement. L'administration intraveineuse des IPP est réservée aux hémorragies digestives hautes avec saignements actifs ou à haut risque de resaignement⁽⁶⁴⁾. On définit un saignement actif par la présence soutenue de sang frais dans l'estomac, le duodénum ou le rectum, la présence de liquide sanguinolent aspiré après un lavage à l'aide d'un tube naso-gastrique, une instabilité hémodynamique définie par une chute de l'hémoglobine de plus de 20g/L en 24 heures, une chute de la tension artérielle systolique de plus de 20 mm Hg ou une augmentation de la fréquence cardiaque de plus de 20 battements par minute^(74,114). Quant à l'hémorragie à haut risque de resaignement, elle est identifiée par l'endoscopie. La présence d'un ulcère de dimension supérieure à 1 cm, la proximité d'une artère importante, la présence de stigmates à haut risque (d'un saignement actif, d'un vaisseau apparent ou d'un caillot adhérent) indique un risque élevé de resaignement^(54,72,74). L'échelle de Baylor et la classification de Forrest permettent d'évaluer le risque de saignement de façon plus objective, mais sont peu utilisées en pratique^(54,73).

Traitement d'entretien

Un traitement d'entretien est instauré une fois l'ulcère, l'oesophagite ou l'épisode de reflux gastro-oesophagien initial guéri alors que la prévention des récurrences est souhaitée. Dans le cadre de tout traitement d'entretien, il faut viser la thérapie la moins coûteuse qui permet un contrôle des symptômes adéquat et la réduction du risque de récurrences ⁽¹⁷¹⁾. Selon les experts, il n'est pas souhaitable de remplacer un traitement d'entretien de longue date par un IPP si un soulagement des symptômes est observé et ce, indépendamment du traitement employé (anti-H2, prokinétiques ou antacides).

Ulcère gastro-duodéal

De l'avis des experts, il faut éviter de débuter un traitement d'entretien pour prévenir les récurrences d'un ulcère gastro-duodéal tant que l'éradication de *H. pylori* n'a pas été complétée avec succès. Si l'absence de *H. pylori* est assurée, un traitement d'entretien pourra être considéré en fonction du risque de récurrence d'ulcère. Celui-ci est évalué selon certains paramètres tels que le type et la récurrence d'ulcère (plus de 2/an) ^(8,71), la présence d'antécédents de complications (hémorragies, perforation), la prise d'AINS, d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2, d'anticoagulants ou d'acide acétylsalicylique (AAS).

RGO et oesophagite

Depuis la parution des *critères d'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons* produits par le RRUM en 1997, les critères d'utilisation pour ces indications se sont considérablement élargis. Ainsi, tout sujet ayant reçu un diagnostic d'oesophagite ou de reflux gastro-oesophagien est maintenant justifié de recevoir un traitement d'entretien après une évaluation du prescripteur en fonction de la symptomatologie du sujet et de son risque de récurrence au terme du traitement aigu. De l'avis des experts, la présence de symptômes tels que brûlures d'estomac, pyrosis, dysphagie, régurgitations, manifestations atypiques telles que toux, asthme, modifications de la voix, laryngite n'est plus nécessaire pour instaurer un traitement d'entretien. Cette pratique se justifie par un risque élevé d'aggravation ou de récurrence de l'oesophagite ou du RGO indépendamment de la présence ou de la gravité de la symptomatologie ⁽¹⁶⁷⁾. Plusieurs auteurs mentionnent que pour un tiers des sujets atteints de RGO ou d'oesophagite, la symptomatologie ne peut être corrélée à la gravité de l'atteinte oesophagienne ^(167,171).

POSOLOGIES

Des ajouts concernant l'ésooméprazole et le rabéprazole, nouveaux IPP commercialisés en 2001 et 2002, ont été apportés. Pour le moment, les posologies optimales de ces IPP pour plusieurs indications ne sont pas encore connues et celles présentées dans les critères sont basées sur l'expérience des experts avec le produit.

Certaines modifications concernant les autres IPP ont aussi été effectuées en fonction des données disponibles à ce jour. Ainsi, la dose minimale efficace d'oméprazole reconnue par les experts est de 20 mg. La dose de 10 mg est jugée insuffisante puisqu'elle maintient un PH moins élevé que celle de 20 mg; elle est aussi associée à un taux de guérison des lésions plus faible et un contrôle des symptômes moins efficace⁽¹⁰⁰⁾. Les experts partagent cette opinion pour la dose de 15 mg de lansoprazole. Toutefois, puisque la dose de 15 mg de lansoprazole fait encore partie de la monographie du produit et de diverses sources de références, il a été convenu de conserver sa mention dans les critères d'utilisation.

Traitement aigu

Ulcère gastro-duodéal non associé à H. pylori

Dans de rares cas d'ulcères réfractaires, des doses de lansoprazole de 60 mg par jour ou de pantoprazole à 80 mg par jour ont été utilisées^(104,131). Considérant la rareté de ces cas, les experts ont jugé que ces posologies ne devaient pas faire partie des critères d'utilisation.

Reflux gastro-oesophagien et oesophagite

Les posologies suggérées permettent de s'adapter à différentes conditions en terme de gravité de l'atteinte. L'objectif du traitement est principalement de soulager les symptômes. Il faut cependant insister sur l'importance de traiter le reflux avec des doses moindres d'IPP et de réserver les posologies plus élevées (40 mg oméprazole, 60 mg lansoprazole, 80 mg pantoprazole, 40 mg rabéprazole) à des situations exceptionnelles.

Hémorragie digestive haute

Voie orale (critère 2.1.1.5)

Bien que le traitement de l'hémorragie digestive haute dans l'étude de Khuroo ⁽⁴⁹⁾ ait nécessité des doses aussi élevées que 80 mg d'oméprazole par jour dans le cas d'hémorragie en l'absence d'un saignement actif et d'un haut risque de resaignement, les experts considèrent que des doses moins élevées sont requises. En fait, les doses nécessaires au traitement de l'hémorragie devraient être les mêmes que celles indiquées pour le traitement de la cause sous-jacente de cette hémorragie (ex : ulcère gastro-duodéal ou oesophagite). Par exemple, une hémorragie avec ulcère duodéal sous-jacent (non associé à *H. pylori*) devrait être traitée avec les doses présentées au critère 2.1.1.2.

Voie intraveineuse

Bien qu'aucun ajustement ne soit habituellement fait lors du traitement d'une hémorragie (compte tenu de la gravité de la condition et de la courte période de traitement), il est bon de mentionner qu'une diminution des doses peut être requise en présence d'effets indésirables potentiellement attribuables aux IPP.

Syndrome de Zollinger-Ellison

L'écart posologique suggéré dans la documentation scientifique pour le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison est très grand ⁽⁵⁰⁻⁵²⁾. En raison de la variabilité des doses nécessaires pour traiter les sujets atteints de ce syndrome, le comité a décidé de ne pas inclure l'écart posologique dans les critères.

Traitement d'entretien

Ulcère gastro-duodéal non associé à la prise d'AINS

Tel qu'abordé à la page 6, les experts ont jugé que dans la plupart des cas, la prise de 10 mg d'oméprazole par jour n'est pas suffisante pour assurer l'absence de symptômes et la prévention des récives ⁽¹⁷⁴⁾.

Ulcère gastro-duodéal non associé à H. pylori et associé à la prise d'AINS

Des études sont en cours pour établir la posologie d'ésoméprazole et de rabéprazole recommandée pour cette indication. En attendant la publication de ces études, il a été convenu de conserver un écart posologique de 20 à 40 mg par jour pour l'ésoméprazole et une dose de 20 mg par jour pour le rabéprazole.

RGO et oesophagite

Plusieurs publications font état de l'utilité d'un traitement d'entretien avec des doses aussi élevées que pour le traitement aigu.

Prophylaxie

Les critères élaborés reposent sur un groupe restreint de données ^(18,72). Les experts soulignent que les doses optimales pour cette indication ne sont pas encore connues. Les doses suggérées sont en grande partie basées sur l'expérience.

Fréquence d'administration

Les doses proposées dans les critères peuvent être administrées en une ou deux prises par jour. La majorité des auteurs s'entendent pour dire que si la dose efficace d'oméprazole est égale ou supérieure à 40 mg, celle de lansoprazole à 60 mg ou de pantoprazole à 80 mg, une administration deux fois par jour permet un meilleur contrôle de la sécrétion d'acide ^(173,175).

Ajustement posologique

Certaines précautions doivent être prises en présence d'atteinte hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Les ajustements posologiques suggérés tiennent compte de l'ensemble des articles publiés et des principes pharmacocinétiques généraux propres à cette classe de produits. Dans le cas où la littérature n'était pas unanime sur les précautions à prendre, il a été décidé d'opter pour les recommandations les plus conservatrices. Par exemple, certaines publications ^(68,92,176) mentionnent qu'un ajustement posologique du pantoprazole n'est pas nécessaire, à doses normales, même lors d'insuffisance hépatique sévère. Dans ces cas, le Comité a tranché en faveur des recommandations les plus conservatrices ^(138,139). Pour tous les IPP sauf le lansoprazole, aucun ajustement n'est requis en insuffisance hépatique légère à modérée ^(11,23,68,92,177,178). Dans le cas du lansoprazole lors d'insuffisance hépatique modérée (classe B de

Child-Pugh), le Comité a tenu à respecter les recommandations du fabricant soit de ne pas dépasser 30 mg par jour ⁽¹⁰⁶⁾ bien que quelques auteurs mentionnent que cet ajustement n'est pas nécessaire ^(125,136,137). Le même raisonnement s'applique pour le critère de dose maximale d'oméprazole chez les sujets âgés de 80 ans et plus. La dose maximale recommandée par le fabricant est de 20 mg par jour ⁽¹²⁹⁾ alors que d'autres publications mentionnent qu'aucun ajustement n'est nécessaire ^(179,180). Le choix de 80 ans comme âge à partir duquel des ajustements doivent être faits pour les personnes âgées repose sur des principes fondamentaux en gériatrie. Le pantoprazole, l'ésooméprazole et le rabéprazole ne requièrent pas d'ajustement de la posologie ^(25,68,92,132,133,181,182).

Les données pharmacocinétiques des IPP sont peu influencées lors d'atteinte de la fonction rénale. De ce côté, les auteurs font consensus ^(23,68,92,98,100,103,106,129,130,136,137,178,179,183-185).

Pour deux indications, il a été convenu de ne pas suggérer d'ajustement de la posologie compte tenu de la courte durée de traitement soit : l'éradication de *H. pylori* et l'hémorragie digestive haute.

COMMENTAIRES SUR LA PRÉPARATION ET L'ADMINISTRATION DES IPP

L'efficacité des IPP repose sur le respect des conditions de préparation et d'administration. Plusieurs précautions doivent être prises en fonction de la voie d'administration choisie. Voici un rappel des précautions utiles pour chacune des voies d'administration utilisées.

Voie orale : L'administration se fait de préférence à jeun, une heure avant le petit déjeuner ⁽¹²⁶⁾. Les granules ou comprimés ne doivent pas être croqués, pilés ou écrasés. Les granules (oméprazole, lansoprazole, ésooméprazole) peuvent être mélangés à de la compote, du jus, de l'eau ou du yaourt (milieu acide) ^(19,75,76,100,103,108,126).

Voie orale avec difficulté de déglutition, tube nasogastrique ou gastrostomie : Lorsque les comprimés ou capsules ne peuvent être avalés facilement, il est possible de mélanger les granules dans une solution de bicarbonate ou une solution acide. Toutefois, il est plus pratique d'administrer la formulation d'oméprazole ou ésooméprazole MUPS diluée dans 25ml d'eau ⁽¹⁸⁶⁾.

Cette solution peut s'écouler dans un tube de calibre supérieur à 8 French ⁽¹⁸⁶⁾. Si cette option ne peut être choisie, il est alors nécessaire de procéder à une suspension des granules. Les granules de lansoprazole et d'oméprazole peuvent être mélangés à 10-20 ml d'une solution de bicarbonate (8,4%), elles doivent rester en contact avec la solution au moins 30 minutes en agitant de façon périodique, le tout sera ensuite administré avec 5-10 ml d'eau et le tube devra être clampé pour 1 heure ^(15,19,66,67,76,142,157). L'administration des granules de pantoprazole, obtenues en écrasant le comprimé, s'effectue de façon semblable ⁽¹⁸⁷⁻¹⁸⁹⁾. Soit ils peuvent être mélangés à 60 ml d'une solution de bicarbonate de sodium (1,4%) ⁽¹⁸⁸⁾, soit à 10 ml d'une solution de bicarbonate de sodium (4,2%) puis demeurer en contact 10 minutes avec cette solution et y ajouter 10 ml de la solution de bicarbonate à 4,2% pour totaliser 20 ml. Cette dernière méthode offre une biodisponibilité équivalente à 75% de celle du comprimé oral ⁽¹⁸⁷⁾. L'ésooméprazole peut être désagrégé pendant au plus 30 minutes dans un demi-verre d'eau puis les granules ainsi formées doivent être toutes avalées ⁽²³⁾. L'ésooméprazole, le lansoprazole et l'oméprazole peuvent aussi être mélangés dans du jus ^(15,102,106,141,157). Les granules demeurent intacts au contact de plusieurs jus. Nous vous référons aux monographies des produits ou à des publications spécialisées pour de plus amples détails ^(1016,141). L'administration des granules dans un jus peut toutefois présenter des difficultés liées à l'adhérence de celles-ci au tube nasogastrique ⁽⁶⁶⁾.

La solution à base de bicarbonate permet la dissolution de l'enrobage entérique du comprimé ou de la capsule et garde la molécule intacte en la protégeant contre l'acidité de l'estomac. La solution acide (jus) pour sa part laisse l'enrobage entérique intact jusqu'à l'atteinte du duodénum, où l'augmentation du PH entraîne son absorption. Le véhicule choisi doit pouvoir s'écouler dans le tube aisément et le tube utilisé doit être d'assez gros calibre (14 French et plus) pour faciliter l'administration des granules.

Jéjunostomie et duodénostomie : La solution à base de bicarbonate ⁽¹⁹⁰⁾ ou l'administration d'oméprazole ou ésooméprazole MUPS sont les méthodes de choix pour ces voies d'administration.

Associations médicamenteuses

Il semble pertinent de restreindre l'utilisation d'associations de médicaments à des problèmes de santé bien spécifiques. Ceci est motivé par le peu de bénéfices qu'apportent les associations en terme d'efficacité et par l'importance des effets indésirables de certaines substances comme les prokinétiques et le misoprostol.⁽⁵⁶⁾

Dans les cas d'acidité gastrique nocturne accrue et réfractaire au traitement avec un IPP pris deux fois par jour, quelques publications suggèrent d'associer un anti-H2 à l'IPP^(175,191). Il est possible que cette association en vienne à être recommandée, mais il est encore trop tôt pour étendre cette pratique à l'ensemble des sujets^(173,192).

COMMENTAIRES SUR L'ÉLABORATION DES CRITÈRES TOUCHANT L'ÉRADICATION DE *H. PYLORI*

Les indications et les associations pour éradiquer *Helicobacter pylori* sont en constante évolution. Les combinaisons proposées dans les critères sont celles qui ont fait l'objet de consensus ou d'un plus grand nombre de publications.

INTERACTIONS

L'ensemble des interactions présentées à la section 6 des critères sont attribuables aux trois phénomènes suivants^(157,158) :

- 1) Augmentation de l'absorption des acides faibles par l'augmentation du PH intragastrique : digoxine, nifédipine, furosémide, AAS, midazolam, didanosine, méthadone et certaines enzymes pancréatiques.
- 2) Diminution de l'absorption des bases faibles par l'augmentation du PH intragastrique : kétoconazole, itraconazole et indinavir.
- 3) Induction ou inhibition du système du cytochrome P-450 par un des médicaments impliqués ou compétition des deux médicaments pour la même isoenzyme.

La figure 1 (*en annexe*) présente les isoenzymes du système P-450 associées au métabolisme des IPP^(65,96,108,125,161,178,193). L'isoenzyme 2C19 est inhibée par compétition de l'oméprazole qui a une forte affinité pour cette isoenzyme. L'ésoméprazole et le pantoprazole compétitionnent aussi pour cette isoenzyme, mais de façon moins importante. Rappelons que cette enzyme est

caractérisée par un polymorphisme génétique i.e. qu'une faible proportion de la population (3% des caucasiens, et 15% des asiatiques) n'exprime pas une forme fonctionnelle de cette enzyme ^(161,193,195). On observe une demi-vie aussi courte que 1h chez les métaboliseurs rapides et de 2 à 10h chez les lents. Le lansoprazole induit la synthèse de l'isoenzyme 1A2, qui est impliquée entre autres dans le métabolisme de la théophylline. Il pourrait être utile de monitorer les concentrations sériques de théophylline à l'ajout et à l'arrêt de la prise de lansoprazole ⁽¹⁰⁶⁾. Les médicaments inhibiteurs ayant une forte affinité pour l'isoenzyme CYP 3A4, tels que le kétoconazole et la clarithromycine, peuvent augmenter du double les concentrations d'oméprazole et d'ésoméprazole.

De façon générale, les IPP interagissent avec plusieurs produits, mais les impacts cliniques sont peu significatifs et ne demandent pas de conduite thérapeutique particulière. Par contre, en connaissant les substrats et les effets inhibiteurs ou inducteurs associés aux différentes isoenzymes impliquées dans le métabolisme des IPP, le clinicien sera en mesure d'évaluer les effets d'une possible interaction. Le tableau (*en annexe*) présente des exemples de substrats, inducteurs et inhibiteurs de trois isoenzymes du cytochrome P450 impliquées dans le métabolisme des IPP. Il faut se rappeler qu'un substrat d'une isoenzyme représente toujours un inhibiteur potentiel.

Effets indésirables

La mise à jour des critères d'effets indésirables a conduit à l'ajout du rash (critère 7.1), celui-ci est réversible à l'arrêt de la thérapie ⁽⁹⁶⁾. Les autres effets indésirables ressentis à court terme et pouvant être imputés à la prise d'un IPP (céphalée, diarrhée, autres désordres gastro-intestinaux et étourdissements) n'ont pas été mentionnés car ce sont des symptômes non spécifiques à la prise d'IPP, pouvant être attribués à d'autres médicaments ou pathologies.

Quelques effets indésirables à long terme sont répertoriés dans la littérature ⁽¹⁵²⁾ : hypergastrinémie, hyperplasie cellulaire, hypochlorydrie et colonisation bactérienne, gastrite atrophique et hypersécrétion rebond à l'arrêt. La sécrétion rebond s'observe environ 14 jours après l'arrêt de l'IPP ⁽¹⁵⁷⁾. Quant au rôle des IPP dans les autres manifestations, les plus récentes recherches chez l'humain ont permis d'établir qu'il n'y a pas de lien de causalité entre la prise d'IPP et l'apparition de ces effets.

DURÉE DE LA THÉRAPIE

Traitement aigu

Ulcère gastrique non associé à H. pylori

Dans la documentation scientifique, on suggère quatre à huit semaines comme durée pour le traitement aigu de l'ulcère gastrique non associé à *H. pylori*. Cette durée provient de protocoles d'études cliniques où on procède à l'évaluation systématique par endoscopie de tous les sujets après quatre semaines. Toutefois, les experts sont d'avis que la majorité des lésions ulcéreuses gastriques ne se résorbent pas avant six semaines et qu'il n'est pas sécuritaire de cesser un traitement avec les IPP avant cette période. Ainsi, à moins que pour une raison particulière le médecin choisisse de réévaluer le sujet et que cette évaluation permette d'observer que les lésions sont guéries, le traitement ne devrait pas être interrompu avant six semaines. Il est important de rappeler que l'exception du critère 8.1.1.2 ne veut nullement promouvoir l'utilisation de l'endoscopie de contrôle pour ces sujets.

Reflux gastro-oesophagien ou oesophagite

La durée minimale recommandée pour le traitement de l'oesophagite ou d'un épisode aigu de RGO est maintenant réduite à 2 semaines, selon les plus récentes recommandations du consensus canadien sur le reflux gastro-oesophagien.

Autres indications

Quant à l'hémorragie digestive haute, la durée de traitement recommandée varie selon la cause. La durée de la thérapie intraveineuse est quant à elle limitée à 72 heures. Le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison est un traitement à vie pour le sujet atteint.

Traitement d'entretien

Ulcères gastro-duodénaux

La durée des traitements d'entretien est indéfinie et peut être la vie durant. Par contre, si l'ulcère est associé à la prise d'AINS, le traitement se limite à la durée de l'utilisation de l'AINS.

Reflux gastro-oesophagien ou oesophagite

De la même façon que pour l'ulcère gastro-duodénal, la durée du traitement d'entretien de l'oesophagite ou du reflux gastro-oesophagien est indéterminée et peut être la vie durant.

Durée prophylaxie ulcère de stress

Le traitement de la prophylaxie de l'ulcère de stress doit être poursuivi tant que le sujet est intubé, ventilé et qu'il ne tolère pas les gavages.

NOTE

Il faut mentionner que certains critères présentés pourraient nécessiter une révision à la lumière des nouvelles publications à venir, dont entre autres le consensus canadien sur le reflux gastro-oesophagien qui sera publié probablement vers la fin de l'automne 2002.

© **Réseau de revue d'utilisation des médicaments (RRUM), 2002**
505, boul. de Maisonneuve Ouest
Bureau 400
Montréal (Québec) H3A 3C2
(514)282-4211

Tous droits réservés