

# CAPP-INFO

Bulletin d'information du CAPP  
(Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique)

N°51, octobre 2008

Bips : Pharmacie : 79 593 58  
Gérontopharmacologie: 75 565 60

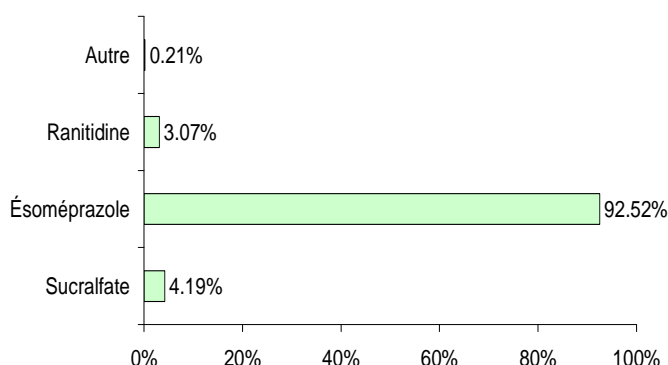
## INDICATIONS DE L'ÉSOMÉPRAZOLE

### STATISTIQUES ET RECOMMANDATIONS D'USAGE EN GÉRIATRIE

#### I. UTILISATION DES IPP AU DRG ET ASPECTS ECONOMIQUES

En 2007, la consommation d'ésooméprazole (Nexium®) au Département de Réhabilitation et Gériatrie (DRG) s'est élevée à 37'180 comprimés (53% sous forme de comprimés à 20 mg). Le Nexium® représente **plus de 90% du nombre de doses définies journalières** (*defined daily doses* ou DDD, voir ci-dessous) d'anti-ulcéreux consommés dans le département (basé sur le nombre d'emballages commandés à la pharmacie) (**voir ci-contre**). Cette quantité correspond à une valeur de plus de 115'300 CHF (basé sur le prix publique du Nexium® Mups 20 mg à 28 cpr et du Nexium® Mups 40 mg à 28 cpr en mars 2008).

Nombre de DDD consommées en 2007 au DRG



#### Qu'est-ce que la DDD ?

La DDD (*Defined Daily Dose*) est une estimation de la **quantité de principe actif journalière** que reçoit un **adulte** d'un poids corporel d'environ 70 kg (comme **dose d'entretien** en cas de traitement chronique) lorsque le médicament est prescrit pour son **indication principale**, avec une limite dans certains groupes de patients (ex. pédiatrie, gériatrie, insuffisance rénale, etc.). Cette unité de mesure, recommandée par l'OMS, est utile lorsque l'on souhaite comparer la consommation de médicaments, même si leur dose usuelle respective est très différente (certains principes actifs s'administrent à des doses de 0.5 mg/j alors que d'autres à des doses de 500 mg/j). Par exemple, la DDD de l'ésooméprazole est de 30 mg. On trouve les DDD sur le site de l'OMS <http://www.whocc.no/atcddd/>.

Pour calculer le nombre de DDD d'ésooméprazole consommées au DRG, on divise la quantité en mg d'ésooméprazole consommée par la DDD (30 mg) grâce à l'équation suivante :

$$\frac{\text{Quantité consommée [mg]}}{\text{DDD [mg]}} = \frac{(\text{nb}_{\text{cpr 20 mg}} \times 20 \text{ mg}) + (\text{nb}_{\text{cpr 40 mg}} \times 40 \text{ mg})}{30 \text{ mg}}$$

En 2006, les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) étaient en 4ème position parmi les classes thérapeutiques à plus forts chiffres d'affaires au niveau mondial (24.1 milliards US\$). Parmi les produits pharmaceutiques, le Nexium® était en deuxième place (chiffre d'affaire de 6.7 milliards US\$)<sup>1</sup>. Parmi les 30 médicaments à plus forts chiffre d'affaire en Suisse en 2005, on trouve cinq

IPP. En comptant les génériques à base d'oméprazole, leur chiffre d'affaire était de 256 mio CHF, ce qui correspondait à environ 6% des coûts médicamenteux générés en ambulatoire<sup>2</sup>.

Aux HUG, l'ésoméprazole (Nexium<sup>®</sup>) est l'IPP de la liste des médicaments. La commission des médicaments HUG précise dans son bulletin d'information de novembre 2007 que « **ce choix n'a pas été dicté par des considérations thérapeutiques**, l'efficacité et la sécurité de l'ésoméprazole étant équivalentes aux autres IPP, mais par des **aspects économiques**, ce produit ayant présenté, dans les appels d'offre, le prix d'achat le plus bas pour les HUG »<sup>3</sup>. Toutefois, son **prix public en ambulatoire est plus élevé que d'autres produits**, notamment les IPP disponibles sous forme de génériques (l'ésoméprazole est encore sous brevet et n'a pas de génériques, donc ne peut pas être substitué par le pharmacien).

## II. EFFICACITÉ DES IPP

### 1/ Oesophagite de reflux

Selon une revue systématique, les IPP se sont montrés plus efficaces dans la guérison de l'oesophagite de reflux (tous stades confondus) que le placebo et que les anti-H<sub>2</sub> (ex. ranitidine), sans relation évidente entre la dose utilisée et le taux de guérison<sup>4</sup>. Sur toutes les études analysées, le taux global de guérison après 8 semaines de traitement était de 78% pour les IPP, comparé à 44% pour les anti-H<sub>2</sub> (toutes substances et doses confondues). Le nombre nécessaire à traiter (*number needed to treat*, NNT) avec les IPP était de 3.2 par rapport aux anti-H<sub>2</sub> et < 2 par rapport au placebo ; en d'autres termes il faudrait traiter 3.2 patients avec un IPP pour en guérir un de plus par rapport aux anti-H<sub>2</sub> et moins de 2 patients pour en guérir un de plus par rapport au placebo.

Selon une méta-analyse des études comparant l'ésoméprazole à d'autres IPP, le NNT avec l'ésoméprazole 40 mg était de 16 par rapport à l'oméprazole 20 mg<sup>5</sup>. Ainsi, il faudrait traiter 16 patients avec 40 mg d'ésoméprazole pour en guérir un de plus qu'avec 20 mg d'oméprazole.

### 2/ Ulcère peptique hémorragique

Les auteurs d'une autre méta-analyse ont observés que le traitement par un IPP de l'ulcère peptique hémorragique ne diminue pas la mortalité globale, mais diminue les récurrences de saignement (rapport de cote, ci-après OR, 0.49 ; IC95%, 0.37-0.65) et les interventions chirurgicales nécessaires (OR, 0.61 ; IC95%, 0.48-0.78)<sup>6</sup>. Si l'on calcule le NNT pour l'utilisation des IPP, il est de 15 concernant les récurrences de saignement et de 31 concernant les interventions chirurgicales nécessaires.

### 3/ Remarque

Plusieurs études publiées ces dernières années ont montré que les IPP sont **souvent prescrits sans indication reconnue identifiable**. En effet, dans certaines études le pourcentage des prescriptions non conformes allait jusqu'à 70%<sup>7</sup>.

### III. INDICATIONS DE L'ÉSOMÉPRAZOLE ET DOSAGE (voie orale)

#### Traitement justifié<sup>8,9</sup>

##### Dose ≥ 40 mg/j

- maladie de Zollinger-Ellison (gastrinome), adaptation individuelle

##### Dose à 40 mg/j

- éradication d'*Helicobacter pylori* associé à 2 antibiotiques pendant 7 jours
- récidive d'ulcère peptique (pendant 6-8 semaines)

##### Dose à 20 mg/j

- œsophagite peptique stade III à IV (pendant 8-12 semaines)
  - œsophagite peptique stade I à II (pendant 4-8 semaines)
  - ulcère peptique, 1<sup>er</sup> épisode, (pendant 6-8 semaines)
  - reflux gastro-œsophagien (pendant 4-8 semaines)
  - prévention d'une œsophagite peptique
  - dyspepsie non investiguée (traitement d'épreuve) pendant 4 semaines
- Lorsqu'il est envisageable, l'examen endoscopique de la partie supérieure du tube digestif représente l'attitude thérapeutique de choix devant toute suspicion d'ulcère gastroduodéal.*
- prévention d'ulcère peptique sur prise d'AINS chez des patients avec 2 ou plusieurs facteurs de risque\*\*

#### Traitement éventuellement justifié

- prévention sur prise d'AINS avec 1 facteur de risque\*\*
- prévention sur Aspirine (100-300 mg) avec 1 ou plusieurs facteurs de risque\*\*

#### Traitement non justifié

- prévention d'ulcère peptique sur prise d'AINS ou d'Aspirine (100-300 mg) sans facteur de risque\*\*
- prévention d'ulcère peptique sur prise de glucocorticoïdes ou d'anticoagulants
- prévention secondaire d'un ulcère gastroduodéal (traitement de choix : éradication d'*H. pylori*)
- anémie sans symptômes digestifs

#### \*\*Facteurs de risque :

- Patient > 60 ans
- Antécédents d'ulcère gastroduodéal
- Prise concomitante d'aspirine (100-300 mg), de glucocorticoïdes ou d'anticoagulants oraux
- Maladie cardiovasculaire importante

#### Remarques :

- En cas d'insuffisance hépatique grave, la dose maximale est 20 mg/j<sup>10</sup>.
- L'ésoméprazole est le S-enantiomère de l'oméprazole, qui représente un racémate dont les deux énantiomères R et S sont actifs<sup>11</sup>. D'un point de vue pharmacologique, 20 mg d'ésoméprazole correspond à environ 30 mg d'oméprazole, alors que 40 mg d'ésoméprazole équivaut 70 mg d'oméprazole<sup>12</sup>.
- Bien que les IPP présentent un certain nombre de différences pharmacocinétiques entre eux, ils ne présentent pas de différences d'efficacité en cas d'administration de doses équivalentes<sup>3,9</sup>. Les essais comparatifs, qui montrent une légère supériorité de l'ésoméprazole sur l'oméprazole dans le taux de guérison du reflux, ont comparé 40 mg d'ésoméprazole à 20 mg d'oméprazole<sup>5,10</sup>. Cela représente une différence d'environ 50 mg si exprimé en posologie du racémate, qui pourrait expliquer le léger bénéfice.
- Doses équivalentes (en tenant compte des dosages disponibles) : ésoméprazole 20 mg ≡ oméprazole 20 mg ≡ pantoprazole 40 mg ≡ lansoprazole 30 mg ≡ rabéprazole 20 mg .
- Recherche d'*H. pylori* : la prise actuelle ou récente d'un IPP peut fausser le test respiratoire.

## IV. ADMINISTRATION DE L'ÉSOMÉPRAZOLE (voie orale)

Les comprimés de Nexium® MUPS doivent être **avalés** ou **mis en suspension dans l'eau**, mais **ne doivent pas être écrasés**. En effet, l'ésoméprazole, comme les autres IPP, est sensible à l'acide gastrique et est conditionné dans des micro-billes qui ne libèrent le principe actif que dans l'intestin ; le **broyage détruit ces micro-billes** et le **médicament perd son activité** une fois avalé. En cas de troubles de la déglutition ou d'administration par sonde, se référer au document : [http://www.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/utilismedic/nexium\\_sonde.pdf](http://www.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/utilismedic/nexium_sonde.pdf).

## V. SÉCURITÉ D'EMPLOI : INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET EFFETS INDÉSIRABLES

Les IPP sont généralement considérés comme des médicaments bien tolérés. Les effets indésirables fréquents sont souvent bénins (ex. diarrhée) et les effets indésirables graves comme les réactions d'hypersensibilité sont très rares. Par exemple, l'incidence d'une néphrite tubulo-interstitielle (NTI) a été estimée à 1/12'500 années-patients en Nouvelle-Zélande<sup>10,13,14</sup>. Cependant, plusieurs études de population ont récemment réévalué les effets secondaires des IPP et ont mis en évidence une élévation des **fractures ostéoporotiques**, des **pneumonies communautaires** et des **infections gastro-intestinales** y compris des infections communautaires à *Clostridium difficile*. Bien que l'incidence de ces effets secondaires soit basse, ces événements gagnent en importance en termes de santé publique au vu de la vaste utilisation des IPP dans la population, souvent en usage prolongé.

### 1/ Risque de fractures ostéoporotiques

Deux larges études cas-contrôle publiées en 2006 évoquent un **lien entre un risque de fracture élevé et l'utilisation des IPP**. L'étude la plus importante<sup>15</sup> s'est servie de la *General Practice Research Database* (GPRD), représentative de la population du Royaume Uni et portait sur 192'028 patients sous IPP et 1.4 mio de patients sans antiulcéreux, âgés de plus de 50 ans. Son objectif primaire était d'évaluer le risque de fracture du col du fémur (1<sup>ère</sup> fracture) après un traitement prolongé par un IPP (> 1 an). Après ajustement pour les facteurs significatifs, l'utilisation d'un IPP était associée à une élévation moyenne du risque de fracture de 44% (OR, 1.44 ; IC95% 1.3-1.59). Ce **risque augmentait avec la durée du traitement** (OR à 1 an de traitement, 1.22 ; OR à 4 ans de traitement, 1.59) **et avec la dose journalière médiane administrée** (OR pour doses ≤ 1.75 fois une « DDD » interne à l'étude, 1.40 ; OR pour doses > 1.75 fois cette « DDD » interne, 2.65). Les auteurs de la deuxième étude, menée sur la population danoise, ont également observé une élévation du risque des fractures ostéoporotiques<sup>14</sup>. Cependant, cette étude n'a trouvé ni une relation dose-dépendante ni une association à la durée du traitement. Deux hypothèses ont été évoquées pour expliquer l'augmentation du risque de fracture : la **diminution de l'absorption du calcium** liée à l'augmentation du pH gastrique et **l'inhibition de la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase des ostéoclastes** avec perturbation de leur fonctionnement.

### 2/ Risque de pneumonie communautaire

Une étude de cohorte rétrospective et cas-contrôle (portant sur plus de 360'000 patients) a évalué le risque de pneumonie communautaire sous IPP<sup>16</sup>. Dans la cohorte exposée à un IPP, l'incidence de pneumonie communautaire était de 2.5/100 années-patients comparé à 0.6/100 années-patients chez les patients non exposés. Dans la partie cas-contrôle de l'étude, les auteurs ont identifié une **élévation du risque ajusté de pneumonie** chez les patients sous **traitement en cours par un IPP** comparé à ceux qui ont arrêté le traitement (OR, 1.89 ; IC95% 1.36-2.62). Le risque relatif augmentait avec la dose (OR si dose < DDD, 1.21 ; OR si > DDD, 2.63). Ces résultats confirment les observations d'études ayant des effectifs moins importants. Une

hypothèse évoquée pour expliquer ces résultats serait l'**augmentation du pH gastrique**. Ceci favorise la **colonisation** de l'estomac et de la cavité buccale par des pathogènes potentiels qui peuvent par la suite gagner les **voies respiratoires inférieures**.

### 3/ Risque d'infections gastro-intestinales

Plusieurs études rétrospectives cas-contrôles ont évalué l'association entre la prise d'IPP et l'incidence des infections intestinales à *Clostridium difficile*. Selon 2 études menées sur la base de la *General Practice Research Database* (GPRD), une **exposition récente à un IPP** était associée à un **risque plus élevé d'infections communautaires à *C. difficile***, les cas ayant été identifiés soit par une prescription de vancomycine p.o. (OR 3.5 ; IC95%, 2.3-5.2) soit par un diagnostic clinique ou sur la présence de la toxine (OR, 2.9 ; IC95%, 2.4-3.4)<sup>17,18</sup>. Ces résultats n'ont pas été confirmés dans toutes les autres études ; par exemple, une large étude cas-contrôle ayant évalué les patients de plus de 64 ans n'a trouvé aucune association entre IPP et infection à *C. difficile*<sup>19</sup>. Toutefois, une revue systématique de 12 études (toutes rétrospectives) parle en faveur d'une telle association (rapport de cote cumulé (*pooled OR*), 1.94 ; IC95% 1.37-2.75)<sup>20</sup>. La même revue a également montré une association avec des infections gastro-intestinales à d'autres pathogènes (*Salmonella*, *Campylobacter*, etc.).

### 4/ Interactions médicamenteuses

L'ésoméprazole (comme l'oméprazole) est métabolisé principalement par le CYP2C19 (une isoenzyme du cytochrome P<sub>450</sub>) et dans une moindre mesure par le CYP3A4. La molécule est un inhibiteur du CYP2C19 et peut augmenter les taux plasmatiques des médicaments métabolisés par cette isoenzyme (ex. acénocoumarol, phénytoïne, citalopram)<sup>10,11</sup>. L'ésoméprazole (comme les autres IPP) peut diminuer l'absorption de certains médicaments si celle-ci est dépendante d'un pH acide (ex. atazanavir, kétoconazole, itraconazole)<sup>10</sup>.

## VI. QUE RETENIR

- ☞ Les IPP figurent parmi les médicaments fréquemment **maintenus alors que l'indication initiale n'est plus d'actualité**. En cas d'administration prolongée, ils peuvent induire un certain nombre d'effets indésirables (fractures liées à l'ostéoporose, pneumonie communautaire, infection intestinale communautaire). Il est souhaitable de déterminer la durée nécessaire du traitement au début et de **réévaluer l'indication de l'IPP à intervalles réguliers**. En cas d'utilisation prolongée, la **dose la plus faible efficace** doit être choisie.
- ☞ Les effets indésirables graves des IPP (ex. néphrite tubulo-interstitielle) sont très rares mais au vu de l'utilisation répandue de ces médicaments, ils vont être observés plus fréquemment. Il faudrait les considérer dans l'évaluation d'événements potentiellement liés à la médication.
- ☞ L'effet **inhibiteur sur le CYP2C19** de l'ésoméprazole doit être considéré en cas de prescription concomitante de médicaments à marge thérapeutique étroite métabolisés par cette enzyme.
- ☞ L'ésoméprazole (**Nexium®**) est l'**IPP de choix** de la liste des médicaments **des HUG** (pour des raisons économiques liées aux négociations avec le fabricant) et **doit être prescrit durant l'hospitalisation**, même si un autre IPP est habituellement pris par le patient.
- ☞ **Par contre à la sortie de l'hôpital**, il est important d'émettre une prescription pour un IPP disponible sous forme de **générique** (ex. oméprazole), **beaucoup plus économique** que le Nexium® en ambulatoire
- ☞ Le changement d'IPP doit être accompagné d'une information au patient, à son arrivée et à sa sortie de l'hôpital.

## VI. RÉFÉRENCES

- 1 IMS Global Top Line Industry Data. Leading Products by Global Pharmaceutical Sales, 2006. [http://www.imshealth.com/ims/portal/front/articleC/0,2777,6025\\_80528184\\_80528228,00.html](http://www.imshealth.com/ims/portal/front/articleC/0,2777,6025_80528184_80528228,00.html) et Leading Therapy Classes by Global Pharmaceutical Sales, 2006. [http://www.imshealth.com/ims/portal/front/articleC/0,2777,6025\\_80528184\\_80530441,00.html](http://www.imshealth.com/ims/portal/front/articleC/0,2777,6025_80528184_80530441,00.html) (dernier accès 18.03.2008).
- 2 Classement des médicaments : les 30 premiers en 2005. Les génériques en attaque. Infosantesuisse n° 12, décembre 2006. <http://www.santesuisse.ch/datasheets/files/200612211612300.pdf> (dernier accès 19.03.2008).
- 3 Commission des médicaments HUG. *COMED – INFO* n°2, novembre 2007. [http://w3.hcuge.ch/Pharmacie/listemed/comedinfo/comed\\_info\\_2007\\_02.pdf](http://w3.hcuge.ch/Pharmacie/listemed/comedinfo/comed_info_2007_02.pdf) (dernier accès 19.03.2008)
- 4 Bandolier. Systematic review of PPI and H<sub>2</sub>A in GORD. <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/bandopubs/gordf/gord.html> (dernier accès 19.03.2008).
- 5 Edwards SJ et al. Systematic review : proton pump inhibitors (PPIs) for the healing of reflux oesophagitis – a comparison of esomeprazole and other PPIs. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2006;24:743-50.
- 6 Leontiadis GI et al. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;1: art. n°CD002094.
- 7 Regal R et al. Acid suppression therapy use on an inpatient internal medicine service. *Ann Pharmacother*. 2006;40:1261-6.
- 8 Furger P et al. *SURF. Guide thérapeutique de Médecine interne & Diagnostic différentiel selon INVEST-MED®*. Editions D&F GmbH, 2006.
- 9 NICE. Dyspepsia – management of dyspepsia in adults in primary care (dernier accès 19.03.2008).
- 10 Compendium Suisse des Médicaments. Documed. Online édition (dernier accès 10.03.2008).
- 11 Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Drugs*. 2003;63(24):2739-54
- 12 Miroir, miroir dis-moi lequel de nous deux... *Pharma-Flash*. 2006;33(3).
- 13 Simpson IJ et al. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases. *Nephrology*. 2006;11(5):381-5.
- 14 Maffei M, Desmeules J, Hadengue CA. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons. *Rev Med Suisse*. 2007;123:1934-8.
- 15 Yang YX et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk for hip fracture. *JAMA*. 2006;296:2947-53.
- 16 Laheij R. et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA*. 2004;292(16):1955-60.
- 17 Dial S et al. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy. *CMAJ*. 2006;175(7):745-8.
- 18 Dial S. et al. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community –acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA*. 2005;294(23):2989-95.
- 19 Lowe D. et al. Proton pump inhibitors and hospitalization for *Clostridium difficile*-associated disease: a population-based study. *Clin Inf Dis*. 2006;43:1272-6.
- 20 Leonard J et al. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol*. 1007;102:2047-56.

**Correspondance** : Nicole-B.Vogt-Ferrier@hcuge.ch **Responsables de rédaction** : M. Bertrand Guignard, Dr Nicole Vogt-Ferrier. **Pour toute question ou renseignement complémentaire** : +41 22 305 65 18.

**Remerciements** : Nous remercions Mme Claudia Zaugg, pharmacienne, pour sa contribution à ce numéro.