

Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dans le département de pédiatrie du CHUV

Olivier Reinberg* et Andreas Nydegger**

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont devenus d'usage courant, trop souvent utilisés inutilement¹. Le présent document a pour but de préciser leurs indications pour un usage plus rationnel, associé ou non avec des antacides, des pansements gastro-oesophagiens et des prokinétiques.

Il s'agit de médicaments efficaces mais coûteux et non dénués d'effets indésirables. De ce fait, ils grèvent les budgets des services et des patients. A elle seule, la prescription d'oméprazole a coûté entre Frs 11 000.– et 13 000.– au Département Médico-Chirurgical de Pédiatrie du CHUV à Lausanne, en 2007. Une étude a recensé les prescriptions médicales les plus fréquentes dans les hôpitaux suisses. Les IPP arrivent en 4^e position après les solutés, le paracétamol et les opiacés. Seuls 14% des patients recevaient des IPP pour une indication validée, tandis que 66% en recevaient pour des raisons «prophylactiques» non validée².

Il n'y a malheureusement que peu de recommandations pratiques pour un usage rationnel des IPP. Quelques articles évoquent un usage limité aux soins intensifs dans la prévention de l'ulcère de stress³ et comme thérapie complémentaire dans les sepsis⁴. Au contraire, des études prospectives comparatives et une méta-analyse, n'ont pas démontré de réduction des saignements gastriques postopératoires que ce soit avec les IPP ou les pansements gastriques (sucralfate).

Effets connus et indications

L'oméprazole (Antramups[®], Omezol-Mepha[®], Omed[®]), l'esomeprazole (Nexium[®]) et le lansoprazole (Agopton[®]) sont les IPP actuellement admis en Suisse pour le trai-

tement des oesophagites érosives et de la maladie de reflux chez l'enfant (2008). Le traitement antacide adéquat permet d'une part la guérison de l'oesophagite par reflux, et d'autre part améliore la mobilité de l'oesophage distal et le tonus du sphincter oesophagien distal, ce qui est bénéfique pour la symptomatologie du reflux^{5, 6}. Ils n'ont pas d'indication prophylactique, sauf chez certains patients à risque (antécédents d'ulcère hémorragique, etc.)^{6, 7}.

Les IPP n'ont pas d'effet prokinétique direct documenté, mais pourraient diminuer le reflux de façon indirecte par diminution du volume de sécrétion ou guérison d'une oesophagite. Ils ne devraient être utilisés que devant des reflux acides pathologiques.

Leur innocuité à long terme n'est pas démontrée. Des études animales font soupçonner que la modification de la flore gastro-oesophagienne par inhibition de l'acidité puisse induire des transformations de la muqueuse (carcinome chez le rat après 2 ans)^{6, 8, 9}. Par contre le reflux biliaire alcalin non tamponné par l'acidité gastrique, est depuis longtemps soupçonné d'induire des transformations des muqueuses (oesophage de Barrett, adénocarcinome oesophagien)⁸.

Deux articles ont montré que chez l'adulte, un traitement d'une année avec un IPP augmente le risque de fracture sur ostéoporose. Le mécanisme présumé serait une malabsorption du calcium, l'augmentation du pH induite par les IPP empêchant l'ionisation du Ca à partir de sels de calcium insolubles inabsorbables. En l'absence de données pédiatriques, il y a lieu d'être prudent à un âge où le métabolisme du calcium est déterminant pour la constitution de la masse osseuse¹⁰⁻¹¹.

Plusieurs articles récents ont démontré le lien qui existe entre administration d'IPP et un taux plus élevé de pneumonies. Les risques relatifs ajustés seraient augmentés

de 1.89 pour une dose journalière unique et à 2.3 pour plusieurs doses journalières.^{12, 13}. Les hypothèses avancées sont que la diminution de la sécrétion gastrique acide favorise une plus grande colonisation du tractus digestif supérieur par des bactéries orales qui contaminent les voies respiratoires lors d'épisodes de reflux ainsi qu'un effet direct des IPP sur les leucocytes qui seraient altérés. La modification de la flore liée aux IPP est également connue comme facteur de risque significatif pour favoriser certaines infections gastro-intestinales en particulier à *Clostridium difficile*, mais aussi à d'autres souches¹³.

Il faut noter qu'il existe quelques indications très spécifiques, comme par exemple la diminution des sécrétions gastriques dans le cadre d'un intestin court, mais ces usages particuliers ne seront pas discutés ici.

Doses

Chez l'adulte

Dans le RGO prouvé, des doses standards d'IPP sont plus efficaces que les anti-H₂, oméprazole 40 mg/j, lansoprazole 30 mg/j, pantoprazole 40 mg/j, ésomeprazole 20-40 mg/j ou rabéprazole 20 mg/j pour 6 à 8 semaines ont une efficacité similaire pour traiter un reflux gastro-oesophagien.

La triple thérapie associant un IPP, la clarithromycine et l'amoxicilline ou le métronidazole pendant une semaine permet d'éradiquer 80% des cas d'infection à *Helicobacter Pylori* (HP) et de diminuer significativement les récurrences d'ulcères. Des traitements séquentiels sont des alternatives efficaces¹⁴.

Pour des RGO sévères, avec ulcération hémorragique ou sténose, des doses plus élevées sont utilisées pour améliorer le taux de guérison (oméprazole 80 mg, lansoprazole 60 mg, pantoprazole 80 mg, ésomeprazole 20-40 mg/j ou rabéprazole 40 mg par jour). Il n'y a pas de preuve que les IPP soient efficaces sur un endo-brachy-oesophage (Barrett) et sur le risque lié d'adénocarcinome.

Chez l'enfant

Selon une méta-analyse de 1990 à 2001, les doses utilisées pour traiter un RGO sont pour l'oméprazole de 0.3 à 3.5 mg/kg/j (maximum 80 mg/j) et pour le lansoprazole de 0.73 à 1.66 mg/kg/j (maximum 30

* Service de chirurgie pédiatrique

** Unité de gastroentérologie et de nutrition pédiatrique, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne-CHUV

mg/j). Pour l'éradication de HP on utilise de 0.5 à 1.5 mg/kg/j d'oméprazole (dose maximum 40 mg/j)⁶. Il existe un rythme circadien du métabolisme des IPP et il est préférable de le donner en une dose unique le matin. La demi-vie plasmatique est courte (1.5 h chez l'adulte), mais elle inhibe de façon irréversible la pompe à protons pour 24 h. Il est donc recommandé d'administrer un IPP le matin environ 30 minutes avant un repas pour obtenir un effet optimal.

Les enfants de moins de 6 ans ont besoin de doses plus élevées. En présence de fortes douleurs ou d'un status impressionnant, il faut débiter le traitement avec des doses de 1.5 à 2 mg/kg/j d'oméprazole, pour obtenir un soulagement rapide des douleurs et la guérison des muqueuses. Après 2 à 4 semaines de traitement, le dosage peut être réduit. Le traitement d'une maladie de reflux avec un IPP doit être conduit pendant au minimum 8 à 12 semaines⁵. L'ésoméprazole n'a pas d'indication officielle en dessous de 1 an (2009).

Il n'y a que très peu de littérature se rapportant aux nouveau-nés et aux prématurés¹⁵. Chez ces patients, l'oméprazole peut être utilisé s'il s'agit d'un reflux avéré et persistant, après avoir utilisé les traitements conventionnels (protection habituelle, position et pansement gastrique), puisqu'il permet quand même une réduction significative de l'acidité oesophagienne¹⁵. En l'absence d'études à long terme, ce traitement est à réserver uniquement à des cas bien particuliers.

Bien que certains affirment que «contrairement aux antagonistes des récepteurs H₂, l'administration prolongée des IPP ne provoque pas d'effet d'accoutumance», ces faits ne sont pas certains⁵. Les données faisant état de la sécurité de l'usage prolongé des IPP chez l'enfant sont limitées. Une étude mentionne jusqu'à 2 ans pour l'oméprazole¹⁶ et une autre fait état d'un usage prolongé (jusqu'à 11 ans) chez l'enfant sans complication¹⁷, mais toutes deux sont du même auteur.

Par contre chez l'enfant, l'usage des IPP est un facteur de risque élevé pour le développement d'infections digestives sévères et de bronchopneumonies communautaires, qui sont pourtant ce que l'on veut éviter¹²,¹³. Les infections digestives les plus sévères et

les plus fréquentes liées aux IPP sont dues à *Clostridium difficile*. Mais on associe aussi des infections à Salmonella, Campylobacter et Shigella¹³.

Formes galéniques

Antramups[®] se présente sous forme de comprimés composés de microgranules gastro-résistants (s'ils sont pris per os ou par sonde gastrique, ne pas écraser les comprimés, car l'oméprazole se dégrade en milieu acide; il est possible de laisser les comprimés «se dissoudre» dans l'eau et de les donner dans les 30 minutes qui suivent).

Les génériques (Omézole-Mépha[®], Omed[®]), disponibles depuis août 2003, sont jusqu'à 54% moins chers que la spécialité et existent en capsules ouvrables contenant les granules, ce qui n'est pas le cas de l'Antramups[®]. Ces granules peuvent être mélangés à n'importe quel aliment. C'est notamment facile avec de la compote, purée etc. Elles peuvent ainsi être administrées à des petits enfants.

Il existe également une forme liquide qui doit être préparée en pharmacie dans une solution de bicarbonate de sodium à 8.4%, très utile pour l'alimentation par sonde. Cette solution est stable 14 jours à température ambiante et 45 jours au frigo à 2-5°C. Etant donné la présence de bicarbonate, il est recommandé d'administrer la suspension liquide d'oméprazole seule, si possible à une heure d'intervalle avec les autres médicaments¹⁸,¹⁹. Par contre il est déconseillé de la prescrire per os pour des enfants de moins de 1 an, car le goût alcalin la rend imbuvable.

Le brevet de l'oméprazole étant arrivé à expiration, la compagnie pharmaceutique a commercialisé son énantiomère S, l'ésoméprazole (Nexium[®]), (chiral switching), en le présentant comme un nouveau produit et en prétendant que son activité était supérieure et sa toxicité moindre. Le Nexium[®] est enregistré depuis 2008 pour les enfants de 1 à 12 ans mais aucun avantage significatif par rapport à l'oméprazole n'a pu être démontré²⁰. Par contre la bio-disponibilité de l'ésoméprazole est 1.5 fois supérieure au racémate, de sorte que les doses d'ésoméprazole devraient être inférieures ou au plus équivalentes à celles de l'oméprazole, alors que la firme recommande des posologies

doubles⁶,²⁰. Nous recommandons d'utiliser le même dosage pour l'oméprazole et l'ésoméprazole. Enfin, en prix public, le Nexium[®] est nettement plus cher que les génériques.

L'avantage galénique de l'ésoméprazole (Nexium[®]) est sa présentation en sachets qui peuvent être dissous. Il est donc utile pour les petits enfants et pour un usage par sonde.

Mode d'emploi

Mélanger le contenu du sachet dans 15ml d'eau et laisser épaissir durant 2 à 3 min., puis agiter et administrer dans les 30 min. Bien rincer la tubulure à l'eau pour l'administration par sonde. Ne convient pas pour des sondes ≤ Ch6.

Certains hôpitaux, dont le CHUV, ont conclu un accord avec le fabricant de l'ésoméprazole (Nexium[®]), qui permet de réaliser une économie substantielle pour leur institution. L'ésoméprazole (Nexium[®]) est donc amené à remplacer les autres formes d'IPP dans ces établissements, mais hors de ceux-ci il reste l'IPP le plus cher. Nous attirons l'attention de tous les médecins sur le rôle économique qu'ils ont à jouer en ne prescrivant les formes les plus coûteuses d'IPP qu'à ceux des patients qui en ont réellement besoin.

Recommandations

- Les indications à utiliser les IPP doivent rester limitées.
- L'administration «prophylactique» n'est pas justifiée: il n'y a pas lieu de donner des IPP à tout patient avec sonde gastrique. L'administration d'IPP ne prévient pas les saignements gastriques liés à la présence d'une sonde gastrique.
- Chez les enfants porteurs de sonde, l'usage des IPP peut être justifié par des mesures répétées du pH gastrique < 4, ne répondant pas aux pansements gastriques (sucralfate = Ulcogant[®]).
- Toutes les recommandations du traitement du RGO de l'enfant prévoient des paliers, et il n'est pas raisonnable d'introduire les IPP dans le traitement de tous les RGO.
- Doses et produits recommandés:
 - Nouveau-nés et prématurés: Oméprazole 1mg/kg/j.
 - Enfants de 5 à 10 kg au biberon: Esoméprazole (Nexium[®]) en sachet: 5 mg/j.

soit un demi-sachet en 1 prise matinale pour 6 à 8 sem.

- Enfants de 10 à 20 kg:
 - Premier choix: Oméprazole générique: 1mg/kg/j en ouvrant la capsule en donnant les granules en 1 prise matinale pour 6 à 8 sem. Si inefficace au bout de 2 semaines doubler la dose sans dépasser 3 mg/kg/j.
 - Ou selon institution: Esomeprazole, 1mg/kg/j. en 1 prise matinale.
- Enfants de plus de 20 kg:
 - Premier choix: Oméprazole générique: 20 mg/j en 1 prise matinale pour 6 à 8 sem. Si inefficace au bout de 2 semaines doubler la dose sans dépasser 3 mg/kg/j.
 - Ou selon institution: Esomeprazole, 20 mg/j en 1 prise matinale.
- Sondes naso-gastriques, dès Ch 8: Esomeprazole (Nexium®) sachets dilués.
- Sondes de diamètre ≤ Ch 8: forme liquide préparée en pharmacie dans un tampon de solution bicarbonatée à 8.4%.
- Sondes de gastrostomies: Esomeprazole (Nexium®) sachets dilués.

Références

- 1) Khoshoo V, et coll.: «Are we overprescribing anti-reflux medications for infants with regurgitation?». *Pediatrics* 2007; 120: 946-949.
- 2) Oertle M, Mouton WG. Prescribing practice in a Swiss primary and secondary acute care hospital. *Swiss Med Wkly* 2006; 136: 769-775.
- 3) Tryba M, Cook D. Current guidelines on stress ulcer prophylaxis. *Drugs* 1997; 54(4): 581-596.
- 4) Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32(3): 858-73.
- 5) Marx G., Muller P. La maladie du reflux gastro-oesophagien chez les nourrissons et les enfants. *Paediatrica* 2005; 16(2): 17-21.
- 6) Gibbons TE, Gold BD. The use of proton pump inhibitors in children. A comprehensive review. *Pediatr Drugs* 2003; 5(1): 25-40.
- 7) Chan FK, Wong VW, et al. Combinaison of cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk. *Lancet* 2007; 369: 1621-6.
- 8) Wetscher GJ, Hinder RA, Smyrk T. et al. Gastric acid blockade with oméprazole promotes gastric carcinogenesis induced by duodenogastric reflux. *Dig Dis Sci* 1999; 44(6): 1132-5.
- 9) Havu N. Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric secretion. *Digestion* 1986; 35 suppl 1: 42-55.
- 10) Yang Yx., Lewis, JD et al. Long term proton-pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947-2953.
- 11) Vestergaard P., Rejnmark L. et al. Proton-pump inhibitors, histamine receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 76-83.
- 12) Laheij RJF., Stukerboom MCJM et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004; 292: 1955-60.
- 13) Canani RB, Cirillo P, Roggero P, Romano C, Malamisura B et al. Therapy With Gastric Acidity Inhibitors Increases the Risk of Acute Gastroenteritis and Community-Acquired Pneumonia in Children. *Pediatrics* 2006; 117(5): 817-820.
- 14) Vouillamoz D., Jornod P., Nichita C., Dorta G. Maladies peptiques. *Rev Med Suisse* 2008; 4: 190-199.
- 15) Omari TI, Haslam RR, Lundborg P, Davidson GP. Effect of omeprazole on acid gastroesophageal reflux and gastric acidity in preterm infants with pathological acid reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007 Jan; 44(1): 41-4.
- 16) Hassal E et al. Omeprazole for maintenance therapy of erosive esophagitis in children. *Gastroenterology* 2000; 118(suppl 2) A658, abstract 3610.
- 17) Hassal E., Israels D, Shepherd R et al. Omeprazole for treatment of chronic erosive esophagitis in children: a multicenter study of efficacy, safety, tolerability and dose requirements. *J Pediatr* 2000; 137: 800-807.
- 18) DiGiacinto JL et al. Stability of suspension formulations of lansoprazole and omeprazole stored in amber-colored plastic oral syringes. *Ann Pharmacother*. 2000; 34: 600-4.
- 19) Quercia RA et al. Stability of omeprazole in an extemporaneously prepared oral liquid. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54: 1833-6.
- 20) Dossier sur les énantiomères et la politiques des compagnies pharma, ainsi que l'exemple omeprazole-ésoméprazole dans Pharma-Flash 2006, 33(3): 7-8.
- 21) Schuler-Barazzoni M, Belli DC, Schappi M. Le reflux gastro-oesophagien: Attitude pratique, *Revue Médicale Suisse* 2006; 2(54): 518-520.

Pour plus détails sur la pharmacologie et la pharmacocinétique de l'oméprazole, lire:

Litalien C, Théorêt Y, Faure C. Pharmacokinetics of proton pump inhibitors in children. *Clin Pharmacokinet*. 2005; 44(5): 441-66.
Katzung. *Pharmacologie fondamentale et clinique*. 9^e éd. Padoue: Piccin. 2006; 1033-7.

Recommandations de U.S. Food and Drug Administration (FDA) sur l'ésoméprazole: http://www.uptodateonline.com/online/content/topic.do?topicKey=ped_drug/70649

Remerciements

Ce protocole de consensus a été validé par les membres du Groupe Médico-Chirurgical de Gastroentérologie Pédiatrique du CHUV (GMCGEP), et par les Dr JF. Tolsa, médecin adjoint en néonatalogie au CHUV et JD. Krahenbuhl, médecin associé en pédiatrie au CHUV, ainsi que les membres de la Commission Permanente des Médicaments du CHUV (Prof J. Biollaz, A. Pannatier et le Dr E. Di Paolo), que nous remercions tous pour leur collaboration et leur nombreuses suggestions.

Correspondance

Prof. O. Reinberg
Service de chirurgie pédiatrique
CHUV
1011 Lausanne
Olivier.reinberg@chuv.ch