

## Semaine des maladies digestives – 2011

### Rehausser le taux de réussite du traitement du RGO : pleins feux sur l'amélioration des caractéristiques pharmacocinétiques des traitements antiacides

**Chicago** – Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont la norme en matière de maîtrise du reflux gastro-œsophagien pathologique (RGO), mais leurs limites sont de plus en plus évidentes. Bien que les IPP aient été les premiers médicaments permettant d'obtenir un taux élevé de guérison de l'œsophagite, une minorité quand même importante de patients traités à l'aide de doses types se sont plaints d'une maîtrise imparfaite de leurs symptômes. Ces doléances ont donné lieu à diverses stratégies destinées à mieux atténuer les symptômes, celles-ci reposant le plus souvent sur des schémas posologiques biquotidiens plutôt que sur l'administration classique d'une dose le matin. Cette dose supplémentaire d'IPP se justifie compte tenu de la production physiologique des pompes sécrétant de l'acide. Les IPP se lient de manière irréversible à ces pompes afin de les empêcher de libérer de l'acide, mais ces dernières se renouvellent continuellement, surtout au moment des repas. Si la dose additionnelle d'IPP permet d'inhiber les pompes synthétisées après l'administration de la première dose, elle risque en revanche de nuire à la fidélité au traitement, réduisant ainsi à néant les bienfaits escomptés. C'est pourquoi le problème a été abordé sous un nouvel angle : l'amélioration des caractéristiques pharmacocinétiques des IPP.

#### Comblent les besoins en matière de nouveaux traitements du RGO

Le tiers des patients qui se voient prescrire un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) pour traiter un reflux gastro-œsophagien pathologique (RGO) se disant insatisfaits de leur traitement, de nombreux efforts ont été déployés pour améliorer les soins qui leur étaient prodigués (voir la Figure 1). Les solutions mises de l'avant comprenaient des schémas thérapeutiques plus musclés à l'aide d'IPP existants ainsi que la recherche intensive de nouvelles options pharmacologiques. S'il faudra encore attendre les médicaments dotés d'un mode d'action différent, ceux-ci en étant seulement au stade expérimental, le simple fait d'améliorer les caractéristiques pharmacocinétiques des IPP est une solution applicable dans l'immédiat. Le premier agent essayé et ayant confirmé l'efficacité de cette démarche est le dexlansoprazole. Ce médicament est présenté sous forme de préparation à double libération retardée, ce qui prolonge considérablement sa durée d'action. Cette caractéristique est importante parce que les limites des traitements actuels ne viennent pas d'un manque d'efficacité de l'inhibition de la pompe à protons, mais bien de la durée de l'effet obtenu.

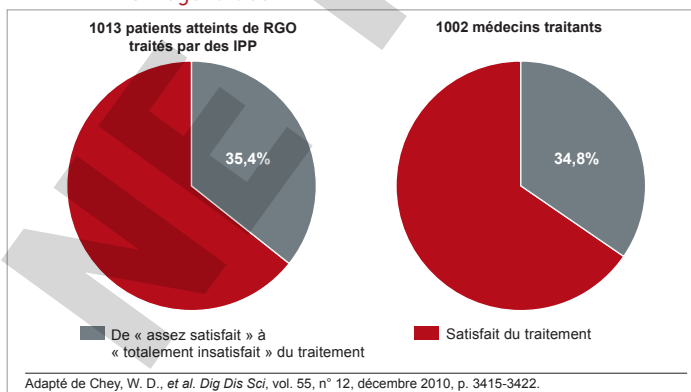
Le tiers des patients qui se voient prescrire un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) pour traiter un reflux gastro-œsophagien pathologique (RGO) se disant insatisfaits de leur traitement, de nombreux efforts ont été déployés pour améliorer les soins qui leur étaient prodigués.

« Pour la grande majorité des patients atteints de RGO qui n'obtiennent pas les résultats escomptés avec les doses types d'IPP, la solution est habituellement de prendre une deuxième dose avant le repas du soir au lieu d'augmenter la dose prise le matin. Les données actuelles porteraient à croire que plus de 20 % des patients atteints de RGO prennent maintenant deux doses d'IPP par jour. Or ces schémas posologiques ont été reliés à une moins bonne fidélité au traitement », a déclaré le Dr Onur Baser, Professeur adjoint de recherche en chirurgie, à l'Université du Michigan, à Ann Arbor. Le Dr Baser a ajouté que c'est la principale raison qui a motivé la recherche de caractéristiques pharmacocinétiques plus favorables. Lors de sa présentation des données issues d'une nouvelle étude visant à mettre cette méthode novatrice à l'essai, le Dr Baser a confirmé que le dexlansoprazole jouissait d'un avantage sur les autres IPP à administration biquotidienne pour ce qui est du respect du traitement, les utilisateurs de ce médicament étant restés plus fidèles à leur traitement, et ce, même après avoir recommencé à le prendre une fois par jour.

Dans le cadre de cette étude, qui a été réalisée à partir des données réelles consignées dans une base de données d'une grande pharmacie, les chercheurs ont suivi les patients atteints de RGO traité à l'aide de doses biquotidiennes d'IPP après qu'ils soient revenus à une dose monoquotidienne de dexlansoprazole ou d'un autre produit, peu importait la raison. Ils représentaient environ 10 % des 32 718 patients de cette base de données qui prenaient un IPP deux fois par jour. Six cent un (601) sujets, soit 2 % de l'ensemble des patients traités deux fois par jour, ont commencé à prendre du dexlansoprazole, tandis que 3052 sujets, ou 9,3 %, sont passés à un autre IPP à prise monoquotidienne.

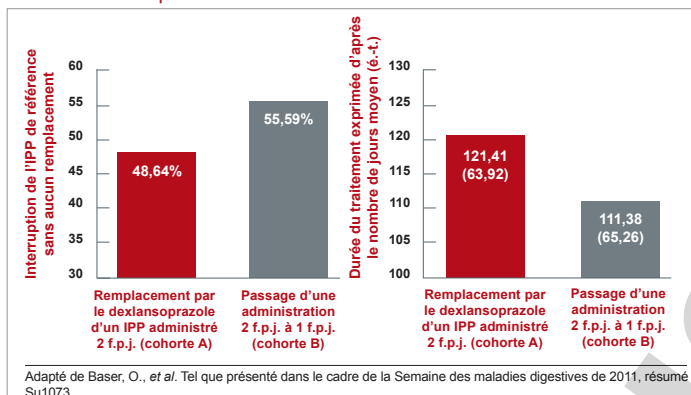
Conformément à ce que l'on voit dans la pratique courante, les sujets qui sont passés au dexlansoprazole étaient atteints d'une forme particulièrement grave de RGO, comme en témoignaient leurs antécédents d'œsophage de Barrett (10,2 % vs 7 % ;  $p < 0,005$ ) ou de rétrécissement et de sténose de l'œsophage (6,9 % vs 4,3 % ;  $p < 0,03$ ) comparativement aux sujets qui sont passés à un autre IPP à administration monoquotidienne. Avant le remplacement de leur médicament, les patients traités par le dexlansoprazole s'étaient rendus plus souvent au cabinet de leur médecin (93,5 % vs 86,4 % ;  $p < 0,001$ ) et dans des cliniques sans rendez-vous (54,7 % vs 40,2 % ;  $p < 0,001$ ) en raison de leur RGO. De plus, leur consommation quotidienne de médicaments était plus élevée (1,69 vs 1,59 dose par jour ;  $p < 0,001$ ).

**FIGURE 1 | Satisfaction des patients et des médecins à l'égard des IPP**



Une fois le remplacement effectué, les taux d'abandon ont été plus bas chez les sujets qui étaient passés au dexlansoprazole que chez ceux qui prenaient désormais un autre IPP à administration monoquotidienne [48,64 % vs 55,59 %;  $p = 0,0169$ ] et ils ont poursuivi leur traitement plus longtemps [121,41 vs 111,38 jours;  $p = 0,0078$ ] (voir la Figure 2). Reflet probable d'une plus grande satisfaction à l'égard du traitement et d'une diminution du nombre de consultations, l'ensemble des coûts de soins de santé, de même que ceux motivés par le RGO, qui ont été engendrés par les patients traités par le dexlansoprazole sont restés semblables, en dépit de la hausse prévisible des frais de médicaments attribuable à une meilleure fidélité au traitement. Dans l'ensemble, les résultats observés cadrent avec l'efficacité plus constante obtenue grâce à l'amélioration des caractéristiques pharmacocinétiques du médicament.

**FIGURE 2 | Le remplacement des médicaments se traduit par une amélioration de la fidélité au traitement et par une baisse du taux d'abandon**

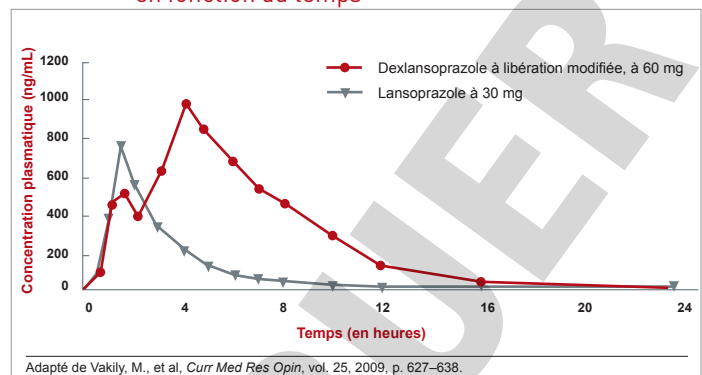


« Donc, même si leurs symptômes étaient plus graves, les patients qui sont passés au dexlansoprazole étaient, dans l'ensemble, plus susceptibles de poursuivre leur traitement », a affirmé le Dr Baser. Il a ajouté que les résultats de cette analyse concordent avec l'activité escomptée du dexlansoprazole chez les patients difficiles à traiter et auxquels les caractéristiques pharmacologiques de ce médicament conviennent tout particulièrement.

Le dexlansoprazole, un IPP, est l'énantiomère de la forme R du lansoprazole. La préparation renferme deux sortes de granules gastro-résistants qui prolongent la libération du principe actif, d'où la production de deux pics de concentration plasmatique. Ces derniers améliorent considérablement l'aire sous la courbe (ASC) du médicament et, partant, l'exposition au médicament, pendant chaque intervalle posologique quotidien. Le grand avantage de cette forme galénique, c'est qu'elle permet de conserver plus longtemps le principe actif à une concentration qui lui permet d'exercer ses effets thérapeutiques que les IPP classiques, dont la demi-vie est habituellement inférieure à deux heures. Dans un contexte de pompe à protons, la dernière étape de la production d'acide gastrique, ces caractéristiques pharmacocinétiques sont extrêmement pertinentes (voir la Figure 3).

Plus précisément, l'IPP se lie de façon irréversible aux pompes sécrétant l'acide, qui sont activées par les aliments. Quand ils sont pris correctement, soit une demi-heure avant le petit-déjeuner, les IPP classiques neutralisent environ 75 %

**FIGURE 3 | Courbes de la concentration plasmatique moyenne en fonction du temps**



des pompes activées, laissant seulement 25 % des pompes en activité. Toutefois, les pompes se renouvellent de manière plus ou moins constante à chaque repas. Sur une période de 24 heures, ce renouvellement restaure l'équivalent de 25 % de la capacité de production d'acide, ce qui est souvent suffisant pour que les symptômes se manifestent de nouveau. Les brûlures d'estomac nocturnes sont particulièrement répandues chez les patients traités à l'aide d'IPP classiques à administration monoquotidienne.

« Le dexlansoprazole est le premier IPP présenté sous forme de préparation à double libération retardée. Cette forme galénique permet d'allonger la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps et de prolonger la suppression de l'acidité, mais aussi de conserver une administration monoquotidienne », a expliqué le Dr Baser. Toujours selon le Dr Baser, cette préparation pourrait être utile pour réduire le pourcentage de patients qui, même s'ils obtiennent un certain soulagement de leurs symptômes, ne bénéficient pas d'une maîtrise satisfaisante de leurs symptômes de RGO avec les IPP classiques. Elle conviendrait particulièrement aux patients qui souffrent de brûlures d'estomac nocturnes, mais son activité plus durable pourrait aussi se révéler avantageuse chez tous les patients qui éprouvent des symptômes résiduels.

Les brûlures d'estomac nocturnes sont particulièrement répandues chez les patients traités à l'aide d'IPP classiques à administration monoquotidienne.

### Conclusion

Un IPP à double libération retardée a été mis au point pour aider les nombreux patients atteints de RGO qui n'obtiennent pas une maîtrise satisfaisante de leurs symptômes ou dont l'œsophagite ne guérit pas avec les IPP classiques, y compris ceux qui sont administrés deux fois par jour. Cet IPP à libération retardée, qui est administré une fois par jour, permet de régler le problème d'origine physiologique se soldant par une suppression insuffisante ou nulle de l'acidité tout en offrant la commodité d'une administration monoquotidienne. Les analyses de la base de données d'une pharmacie ont révélé que le dexlansoprazole est déjà utilisé dans les cas de RGO particulièrement graves. Chez les patients qui sont passés d'un IPP à administration biquotidienne à un IPP à administration monoquotidienne, le dexlansoprazole a été relié à une fidélité au traitement significativement supérieure, ce qui pourrait témoigner de la plus grande satisfaction des patients à l'égard de ce traitement. ●

Ce rapport et les diapositives qui l'accompagnent peuvent être consultés à l'adresse suivante : [www.TheMedicalXchange.com](http://www.TheMedicalXchange.com).

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2011. Tous droits réservés.