

PHARMA CLINICS

LE MÉDICAMENT DU MOIS

L'ésoméprazole

E. LOUIS (1)

RÉSUMÉ : L'ésoméprazole est le dernier inhibiteur de la pompe à proton (IPP) enregistré sur le marché belge. Il s'agit de l'isomère optique lévogyre de l'oméprazole. L'ésoméprazole possède un meilleur profil pharmacocinétique que l'oméprazole (mélange racémique) permettant ainsi d'augmenter ses performances cliniques. L'ésoméprazole est le premier IPP à s'être montré significativement supérieur à l'oméprazole dans le traitement aigu et chronique du reflux gastro-oesophagien. Des essais contrôlés avec ce produit ont également permis de définir de nouvelles stratégies coût-efficacité, comme le traitement à la demande du reflux gastro-oesophagien sans oesophagite et le traitement en une semaine de l'ulcère duodénal positif pour *Helicobacter pylori*.

INTRODUCTION

L'ésoméprazole est le dernier inhibiteur de la pompe à proton (IPP) enregistré sur le marché belge. Ses indications sont le traitement aigu et chronique du reflux gastro-oesophagien (RGO) et de l'ulcère duodénal associé à *Helicobacter Pylori*.

Le RGO est la pathologie digestive la plus fréquente dans nos régions. Une étude épidémiologique belge récente a montré qu'il affectait à des degrés divers jusqu'à 28 % de la population belge adulte et que trois quarts de ces personnes se disaient invalidées dans leur vie quotidienne par ce problème (1). Cette fréquence élevée du RGO, ses répercussions importantes sur la qualité de vie des patients (2) et son association avec un risque accru d'adénocarcinome de l'œsophage (3) en font un problème de santé publique et rendent nécessaire le développement de stratégies de coût-efficacité optimale.

L'infection gastrique par *Helicobacter pylori* représente la cause principale des ulcères-gastro-duodénaux (4). Cette infection est également associée dans de rares cas au développement de lymphomes gastriques de type MALT et est un carcinogène gastrique reconnu (4).

Depuis l'avènement de l'oméprazole à la fin des années 1980, les IPP sont rapidement devenus le traitement de choix des pathologies oesogastro-duodénales liées à l'acide. L'ésoméprazole constitue le cinquième IPP disponible après l'oméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole et le rabéprazole. Le rabéprazole et l'ésoméprazole sont parfois appelés des IPP de 2^{ème} génération

ESOMEPRAZOLE

SUMMARY : Esomeprazole is the last PPI registered on the Belgian market. It is the stable s-isomer of omeprazole. It has a better pharmacokinetic profile than omeprazole (racemate), allowing also better clinical performances. Esomeprazole is the first PPI shown superior to omeprazole in acute and chronic treatment of gastro-esophageal reflux disease. Controlled trials with this drug have also allowed to define new cost-effective strategies, such as on demand treatment for endoscopy-negative gastro-esophageal reflux and one week treatment of *Helicobacter pylori* positive duodenal ulcer.

KEYWORDS : *Esomeprazole - Proton pump inhibitor - Gastro-esophageal reflux - Duodenal ulcer - Helicobacter pylori*

parce que chronologiquement, ils sont arrivés avec un certain décalage. Au-delà de ces termes, ce qu'il est important d'analyser, c'est la réelle valeur ajoutée de ces nouveaux IPP par rapport à ceux disponibles depuis plusieurs années (5).

DONNÉES PHARMACOLOGIQUES

L'ésoméprazole est l'isomère optique lévogyre stable de l'oméprazole. Les deux isomères, lévogyre et dextrogyre, ont en fait la même action et la même efficacité au niveau de la pompe à proton. L'avantage de l'isomère lévogyre (ésoméprazole) est essentiellement pharmacocinétique. En particulier, la métabolisation hépatique des deux isomères est différente (proportion différente d'utilisation des cytochromes P 2C19 et 3A4 et formation des métabolites inactifs – sulphone, 5-hydroxy et 5-O-desmethyl – dans des proportions différentes), entraînant une clairance diminuée de la forme lévogyre et, par conséquent, une plus grande biodisponibilité (6). La purification de la forme lévogyre pour donner l'ésoméprazole représentait une grande difficulté technique, mais l'avantage pharmacologique de cet isomère sur le mélange racémique est significatif et ne peut être obtenu par une simple augmentation de la dose du mélange racémique (oméprazole). Les études de tolérance et d'efficacité ont permis d'établir que la dose quotidienne de 40 mg d'ésoméprazole était la dose optimale.

A cette dose, en pH-métrie gastrique, l'ésoméprazole a montré une tendance à un meilleur contrôle de l'acidité que les doses standards d'oméprazole (7), de lansoprazole (8), de pantoprazole (9) ou de rabéprazole (10). En particulier, dans ces études, la durée médiane de maintien du pH gastrique au dessus de 4 avec l'ésoméprazole était d'environ 16 heures.

(1) Professeur de Clinique, Chercheur qualifié FNRS, Service de Gastroentérologie, CHU de Liège.

A côté de cette augmentation globale du contrôle acide, l'ésoméprazole possède, par rapport à l'oméprazole, une moindre variabilité d'efficacité interindividuelle, rendant son action plus prévisible et plus constante (11).

EFFICACITÉ CLINIQUE DANS LES INDICATIONS CLASSIQUES

Les indications classiques de traitement du RGO sont le traitement aigu des oesophagites par une pleine dose d'IPP et le traitement d'entretien ou la prévention des rechutes par une demi-dose d'IPP. Dans ces deux indications, l'ésoméprazole est le premier IPP à s'être montré significativement supérieur à l'IPP de référence, l'oméprazole. Cette différence apparaît de manière statistiquement significative dans de larges séries (12, 13) ou méta-analyse (14); elle est particulièrement plus marquée pour les oesophagites plus sévères (grades C et D selon la classification de Los Angeles ou grades 2 et 3 selon Savary-Miller). De même, deux larges études récentes montrent une supériorité de l'ésoméprazole sur le lansoprazole dans le traitement de l'oesophagite sur RGO à la fois en traitement aigu à pleine dose (15) et en traitement d'entretien à demi-dose (16). Ici aussi, la différence est surtout marquée pour les oesophagites plus sévères.

NOUVELLES INDICATIONS ET NOUVEAUX SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES

Au-delà des résultats observés dans l'oesophagite, ce qui est intéressant d'observer avec de nouveaux IPP tels que l'ésoméprazole, ce sont de nouvelles indications correspondant au mieux à l'épidémiologie des pathologies oesogastro-duodénales liées à l'acide, et de nouveaux schémas thérapeutiques plus coût-efficaces. Sur ce plan, nous disposons, avec l'ésoméprazole de données contrôlées intéressantes : elles concernent le traitement à la demande du RGO sans oesophagite et le raccourcissement du traitement de l'ulcère duodénal positif pour *Helicobacter pylori*.

La majorité des patients souffrant d'un RGO, quel que soit le degré d'oesophagite, présentent une rechute symptomatique dans les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement. Toutefois, le traitement systématique continu des patients n'ayant pas de lésion d'oesophagite associée est excessif chez la plupart d'entre eux et le traitement intermittent, caractérisé par des cures d'environ deux semaines lors de récurrences symptomatiques, s'est révélé relativement décevant jusqu'à pré-

sent. L'idée du traitement à la demande est de laisser le patient maître de son traitement avec comme consigne de prendre le médicament les jours où des symptômes de RGO sont présents. C'est la première fois qu'un IPP est étudié de façon contrôlée dans ce contexte. Cette stratégie a actuellement été essentiellement testée chez des patients n'ayant pas d'oesophagite (RGO grade 0). Il est possible que ces résultats soient extrapolables aux RGO avec oesophagite non sévère (principalement grade 1 de Savary), dont le risque d'aggravation est considéré comme très faible, mais ceci reste à démontrer. Cet essai contrôlé contre placebo a montré, sur 6 mois, un contrôle satisfaisant des symptômes chez 86 % des patients traités à la demande par ésoméprazole 20 mg contre seulement 49 % des patients sous placebo à la demande (17). De façon intéressante, la consommation moyenne d'ésoméprazole 20 mg dans cette étude était d'1 fois tous les trois jours, permettant donc d'économiser 66 % de médicaments par rapport à une stratégie de traitement continu. Une telle stratégie nécessite un médicament possédant une action puissante et rapide sur le RGO.

Il en va de même pour la stratégie de traitement de l'ulcère duodénal positif pour *Helicobacter pylori* en une semaine. La modalité classique consiste à traiter à l'aide d'un IPP durant 1 mois avec, pendant la première semaine de traitement, une double dose d'IPP et deux antibiotiques (essentiellement amoxicilline, clarithromycine ou métronidazole). Une étude contrôlée a montré un taux similaire de cicatrisation d'ulcère duodénal (> 90 %) et d'éradication d'*Helicobacter pylori* (> 85 %) chez des patients traités seulement une semaine par ésoméprazole 20 mg 2 fois par jour associé à une dose classique d'amoxicilline et de clarithromycine et chez ceux traités par oméprazole 20 mg 2 fois par jour et associé à la même antibiothérapie durant une semaine et ensuite prolongé à la dose de 20 mg par jour durant 3 semaines supplémentaires (18). La philosophie qui sous-tend ces deux essais, à savoir de tirer parti d'avantages pharmacologiques pour essayer d'optimiser l'aspect coût-efficacité des traitements des maladies liées à l'acide est intéressante et doit stimuler la réalisation d'autres essais avec l'ésoméprazole et, pourquoi pas, avec d'autres IPP.

SÉCURITÉ ET TOLÉRANCE CONSERVÉES

L'augmentation du contrôle de la sécrétion acide avec l'ésoméprazole est obtenu parallèlement à une tolérance et une sécurité d'utilisation équivalente à celle de l'oméprazole (19). En par-

ticulier, aucune interaction médicamenteuse liée à la métabolisation par les cytochromes P 2C19 et 3A4 (diazépam, phénytoïne, warfarine, quinine, cisapride, clarithromycine) ne s'est montrée cliniquement significative (20).

CONCLUSIONS

L'ésoméprazole représente un apport significatif dans le traitement des pathologies oesogastro-duodénales liées à l'acide. Ce produit possède d'excellentes caractéristiques pharmacologiques et un bon profil de tolérance et de sécurité. Les larges études contrôlées de bonne qualité faites avec ce produit permettent de lui donner une place importante dans les indications classiques de traitement du RGO et, avec le traitement à la demande du RGO sans oesophagite et le traitement court de l'ulcère duodénal positif pour *Helicobacter pylori*, d'ouvrir de nouvelles perspectives dans l'amélioration du rapport coût-efficacité des traitements de ces maladies.

RÉFÉRENCES

- Louis E, DeLooze D, Deprez P, et al.— Heartburn in Belgium : prevalence, impact on daily life, and utilization of medical resources. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2002, **14**, 279-284.
- Revicki D, Wood M, Maton P, Sorensen S.— The impact of gastro-esophageal reflux disease on health-related quality of life. *Am J Med*, 1998, **104**, 252-258.
- Lagergren J, Bergstrom L, Lindgren A, Nyren O.— Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 1999, **340**, 825-831.
- Van Kemseke C, Belaiche J.— Recommandations dans la prise en charge de l'*Helicobacter pylori*: point de vue récent de la Société Nationale Française de Gastroentérologie. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 345-349.
- Louis E.— Pharma-Clinics. Le médicament du mois. Le rabéprazole (Pariet®). *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 53-56.
- Tonini M, Vigneri S, Savarino V, Scarpignato C.— Clinical pharmacology and safety profile of esomeprazole, the first enantiomerically pure proton pump inhibitor. *Digest Liver Dis*, 2001, **33**, 600-606.
- Lind T, Rydberg L, Kylebäck A, et al.— Esomeprazole provides improved acid control vs omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, **14**, 861-867.
- Röhss K, Claar-Nilsson C, Rydholm H, Nyman L.— Esomeprazole 40 mg provides more effective acid control than lansoprazole 30 mg. *Gastroenterology*, 2000, **118**, A20.
- Wilder-Smith C, Röhss K, Lundin C, Rydholm H.— Esomeprazole 40 mg provides more effective acid control than pantoprazole 40 mg. *Gastroenterology*, 2000, **118**, A22.
- Wilder-Smith C, Röhss K, Claar-Nilsson C, Rydholm H.— Esomeprazole 40 mg provides more effective acid control than rabéprazole 20 mg. *Gut*, 2000, **47**, A63.
- Andersson T, Hassan-Alin M, Hasselgren G, et al.— Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Clin Pharmacokinet*, 2001, **40**, 411-426.
- Kharilas PJ, Falk GW, Johnson DA, et al.— Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients : a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, **14**, 1249-1258.
- Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB, et al.— Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms : a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Am J Gastroenterol*, 2001, **96**, 27-34.
- Edwards SJ, Lind T, Lundell L.— Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, **15**, 1729-1736.
- Castell DO, Kharilas PJ, Richter JE, et al.— Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol*, 2002, **97**, 575-583.
- Lauritsen K, Junghard O.— Esomeprazole 20 mg compared with lansoprazole 15 mg for maintenance therapy in patients with healed reflux oesophagitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, **17** (suppl 5), A 1007.
- Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi-Hihnal H, et al.— Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a controlled trial of "on-demand" therapy for 6 months. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, **15**, 347-354.
- Tulassay Z, Kryszewski A, Dite Petr, et al.— One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* and heals patients with duodenal ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001, **13**, 1457-1465.
- Maton PL, Vakil NB, Levine JG, et al.— Safety and efficacy of long term esomeprazole therapy in patients with healed erosive oesophagitis. *Drug Safety*, 2001, **24**, 625-635.
- Andersson T, Hassan-Alin M, Hasselgren G, Röhss K.— Drug interaction studies with esomeprazole, the (s)-isomer of omeprazole. *Clin Pharmacokinet*, 2001, **40**, 523-537.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr E. Louis, Service de Gastroentérologie, CHU, Sart Tilman, 4000 Liège.