

Esoméprazole magnésien (Nexium^{MD})

L'esoméprazole (Nexium^{MD}) est un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) H⁺/K⁺-ATPase commercialisé par la compagnie AstraZeneca. Il est disponible au Canada depuis septembre 2001.

Indications

Au Canada, l'esoméprazole est indiqué dans le traitement aigu et de maintien de l'œsophagite de reflux, de même que dans le soulagement du reflux gastro-œsophagien symptomatique sans œsophagite. Finalement, l'esoméprazole est indiqué en association avec l'amoxicilline et la clarithromycine pour éradiquer l'*Helicobacter pylori* chez les patients porteurs d'ulcère duodéal⁽¹⁾.

Pharmacologie/Pharmacocinétique

L'esoméprazole est un benzimidazole substitué, tout comme l'oméprazole, le pantoprazole, le lansoprazole et le rabéprazole. Il s'agit plus précisément de l'isomère *S* du mélange racémique de l'oméprazole (Losec^{MD})^(2,3). C'est le seul IPP qui ne se présente pas sous forme de mélange racémique⁽⁴⁾. Il possède le même mécanisme d'action que les autres agents de cette classe, soit une liaison à la pompe H⁺/K⁺-ATPase dans les cellules gastriques pariétales. L'inhibition de son activité entraîne un blocage de la voie finale de la sécrétion d'acide chlorhydrique dans l'estomac⁽²⁾. Les comprimés d'esoméprazole sont faits de microgranules compressés, chacun recouvert d'un enrobage gastro-résistant. L'absorption orale est rapide et la biodisponibilité varie de 50 à 80 % selon la dose et la durée d'administration⁽⁴⁾. La nourriture retarde l'absorption et diminue la biodisponibilité sans qu'il n'y ait d'impact clinique apparent⁽²⁾. La prise peut donc être avec ou sans nourriture⁽¹⁾. La molécule est fortement liée aux protéines plasmatiques (97 %) et, tout comme l'oméprazole, elle est métabolisée au foie principalement par deux isoformes du cytochrome P450 (CYP2C19 et CYP3A4)⁽¹⁾. Les isomères *S* et *R* de l'oméprazole sont métabolisés selon des proportions différentes par ces voies. Ainsi, l'esoméprazole est principalement métabolisé par le CYP3A4 et à degré moindre, par le CYP2C19. La clairance intrinsèque de l'isomère *S*, l'esoméprazole, est

environ 3 fois plus faible que celle de l'isomère *R* (14,6 µL/mL versus 42,6 µL/mL)⁽³⁾. Cependant, tout comme l'oméprazole, 80% de l'esoméprazole est éliminé sous forme de métabolites dans l'urine et le reste dans les fécès⁽¹⁾. Selon une comparaison des concentrations plasmatiques, l'aire sous la courbe est deux fois plus élevée avec l'esoméprazole 20 mg par rapport à l'oméprazole 20 mg ($p < 0,001$) et cinq fois plus élevée lorsqu'une dose de 40 mg d'esoméprazole est utilisée ($p < 0,001$)⁽³⁾. Selon la monographie, cette augmentation de la biodisponibilité peut expliquer que l'esoméprazole cause moins de variabilité interindividuelle et un meilleur contrôle du pH gastrique. On constate qu'un pH > 4 est maintenu 1,5 à 2h plus longtemps avec l'esoméprazole 40 mg comparativement à l'oméprazole 40 mg (soit le double de la dose recommandée) tant après une dose unique que des doses répétées. En moyenne, on constate un pH > 4 pendant 68,4 % et 62,0 % d'une période de 24h après 5 jours de traitement ($p < 0,001$) pour l'esoméprazole 40 mg et l'oméprazole 40 mg respectivement⁽⁵⁾. Le même phénomène se produit lorsque l'esoméprazole est comparé au pantoprazole, au lansoprazole et au rabéprazole^(4,6). Or, il a été démontré que le nombre d'heures par 24 heures pendant lequel le pH est supérieur à 4 est un élément clé du soulagement des symptômes et de la guérison des lésions dues au reflux gastro-œsophagien⁽⁵⁻⁶⁾. Le temps de demi-vie de l'esoméprazole est d'environ 1 heure. Par contre, la durée d'action semble plutôt reliée à la régénération de nouvelles pompes H⁺/K⁺-ATPase ($t_{1/2}$: environ 50 h) car les IPP entraînent une inhibition irréversible de leur activité⁽⁴⁾.

Réactions indésirables/Interactions

L'esoméprazole a un profil d'effets indésirables comparable à celui de l'oméprazole. Il est généralement bien toléré et ses effets indésirables sont légers et transitoires. Les effets les plus fréquents sont les céphalées, les nausées et vomissements, les douleurs abdominales et la diarrhée⁽³⁾. Le taux d'abandon secondaire à la prise de l'esoméprazole varie de 2 à 8 %, ce qui est comparable au placebo et aux autres IPP⁽⁴⁾. Une augmentation de la gastrine sérique est proportionnelle à la dose et atteint un plateau après 2 à 3 mois de traitement. Les taux reviennent à la normale 4 semaines après l'arrêt du traitement⁽⁴⁾. Comme tout IPP, l'esoméprazole interfère avec la biodisponibilité des médicaments dont l'absorption dépend du pH gastrique. Finalement, étant métabolisé au foie par les enzymes CYP3A4 et CYP2C19 et étant lui-même un inhibiteur de CYP2C19, d'autres interactions sont possibles. Par contre, aucune n'a pu être identifiée cliniquement et aucune étude spécifique n'a été réalisée à ce sujet^(1,4).

Essais cliniques

Tableau I : Résumé des différentes études cliniques ayant impliqué l'esoméprazole⁽⁷⁻¹⁴⁾

Référence	Type d'étude	Nb patients et diagnostic	Traitements	Mesures	Résultats
Kahrilas et al. ⁽⁷⁾	Double insu Randomisée Multicentrique	1960 patients RGO avec oesophagite	Traitement aigu : Esoméprazole 40mg/j Esoméprazole 20mg/j Oméprazole 20mg/j	Guérison à 4 sem	E40=75,9 %* E20=70,5 % ^t O20=64,7 %
				Guérison à 8 sem	E40=94,1 %* E20=89,9 % O20=86,9 %
Richter et al. ⁽⁸⁾	Double insu Randomisée Multicentrique	2425 patients RGO avec oesophagite	Traitement aigu: Esoméprazole 40mg/j Oméprazole 20mg/j	Guérison à 4 sem	E40=93,7 %* O20=68,7 %
				Guérison à 8 sem	E40=81,7 %* O20=84,2 %
Johnson et al. ⁽⁹⁾	Double insu Randomisée Multicentrique	318 patients RGO avec oesophagite (traitement aigu terminé)	Traitement maintien: Esoméprazole 40mg/j Esoméprazole 20mg/j Esoméprazole 10mg/j Placebo	Maintien à 6 mois	E40=93,6 % ^{tt} E20=93,2 % ^{tt} E10=57,1 % ^{tt} P=29,1 %
				Récurrence	E40=163 jours ND E20=115 jours ND E10=78 jours ND P=34 jours
Vakil et al. ⁽¹⁰⁾	Double insu Randomisée Multicentrique	375 patients RGO avec oesophagite (traitement aigu terminé)	Traitement maintien : Esoméprazole 40mg/j Esoméprazole 20mg/j Esoméprazole 10mg/j Placebo	Maintien à 6 mois	E40=87,9 % ^{tt} E20=78,7 % ^{tt} E10=54,2 % ^{tt} P=29,1 %
				Récurrence	E40=130 jours ND E20=101 jours ND E10=80 jours ND P=46 jours
Talley et al. ⁽¹¹⁾	Double insu Randomisée Multicentrique	342 patients RGO avec oesophagite (traitement aigu terminé)	Traitement maintien : (sur demande) Esoméprazole 20mg Placebo	Patients encore dans l'étude à 6 mois	E20=82 % ^{tt} P=46 %
Maton et al. ⁽¹²⁾	Ouverte Non comparative Multicentrique	807 patients RGO avec oesophagite (traitement aigu terminé)	Traitement maintien : Esoméprazole 40mg/j	Maintien à 6 mois	E40=80,9 %
				Maintien à 12 mois	E40=76,6 %
Tulassay et al. ⁽¹³⁾	Double insu Randomisée Multicentrique	446 patients H.Pylori positif avec ulcère duodéal	Esoméprazole 20mg Ou Oméprazole 20mg + Amoxicilline 1g Clarithromycine 500mg (traitement BID X 7 jours)	Guérison ulcère	E20=91 % ^{NS} O20=90 %
				Éradication <i>H Pylori</i>	E20=86 % ^{NS} O20=88 %
Castell et al. ⁽¹⁴⁾	Double insu Randomisée Multicentrique	5241 patients RGO avec œsophagite	Traitement aigu : Esoméprazole 40mg/j Lansoprazole 30mg/j	Guérison à 4 semaines	E40=92,6 % [§] L30=88,8 %
				Guérison à 8 semaines	E40=79,4 % L30=75,1 %

RGO = reflux gastro-oesophagien, E = esoméprazole, O = oméprazole, L = lansoprazole, P = placebo, * = statistiquement significatif E40 versus O20, ^t = statistiquement significatif E20 versus O20, ^{tt} = statistiquement significatif E versus placebo, ND = non disponible, ^{NS} = différence non significative E20 versus O20, [§] = statistiquement significatif E40 versus L30.

Précautions / Contre-indications

L'esoméprazole est contre-indiqué lors d'hypersensibilité au produit ou à tout autre IPP⁽²⁾. En cas d'insuffisance hépatique sévère, la dose maximale recommandée est de 20 mg par jour. Par ailleurs, aucun ajustement n'est requis en présence d'insuffisance hépatique légère à modérée ou d'insuffisance rénale⁽²⁾. Peu de données existent pour l'esoméprazole chez la femme enceinte. Récemment, une méta-analyse regroupant près de 600 expositions à un IPP au premier trimestre a permis de calculer un risque relatif global de 1,18 (IC_{95%}:0,72-1,94). L'oméprazole était la molécule la plus fréquemment utilisée (dose médiane: 20 mg (10-80mg/jour) pendant 15 semaines (3-42 semaines). Le lansoprazole et le pantoprazole ont aussi été administrés⁽¹⁶⁾. Les experts de Motherisk considèrent que les IPP sont généralement sécuritaires et peuvent être considérés pendant la grossesse⁽¹⁷⁾. Dans l'allaitement, l'American Academy of Pediatrics n'a pas révisé les données des IPP. Cependant, puisque la molécule est très labile en milieu acide, on peut prétendre que la quantité ingérée par le bébé serait détruite dans le tractus gastro-intestinal avant même d'être absorbée. Néanmoins, on recommande pour l'instant de limiter l'usage pendant l'allaitement⁽¹⁸⁾.

Posologie

Les doses et les durées de traitement recommandées pour les différentes indications reconnues au Canada sont les suivantes⁽¹⁾:

- *Traitement aigu de l'œsophagite par reflux*: 40 mg une fois par jour x 4 à 8 semaines (8 semaines si l'œsophagite n'est pas guérie ou toujours symptomatique après 4 semaines de traitement);
- *Traitement de maintien de l'œsophagite de reflux*: 20 mg une fois par jour (durée maximale recommandée de 6 mois);
- *Reflux gastro-œsophagien sans œsophagite*: 20 mg une fois par jour x 2 à 4 semaines;
- *Éradication du H. Pylori*: 20 mg 2 fois par jour x 7 jours (association avec amoxicilline 1000 mg 2 fois par jour et clarithromycine 500 mg 2 fois par jour, connu sous le nom de Nexium^{MD} 1-2-3 A).

Les comprimés enrobés doivent être avalés intacts. Il est toutefois possible de les dissoudre dans de l'eau non gazéifiée et de boire la solution dans les 30 minutes et ce, sans croquer ni écraser les granules (comprimés MUPS^{MD} – *Multiple Unit Pellets System*)⁽¹⁾. Il n'est pas nécessaire de prendre Nexium^{MD} à jeun (voir section Pharmacologie).

Coût

Le coût d'un traitement avec esoméprazole se compare aux autres IPP (voir tableau II). L'esoméprazole est remboursé par le régime général d'assurance médicaments du Québec, au même titre que les autres IPP.

Tableau II : Comparaison entre les coûts des différents IPP

Produits	Forces	Prix par comprimé*	
		McKesson	RAMQ
Esoméprazole (Nexium ^{MD})	20 mg et 40 mg	2,23 \$	2,10 \$
Oméprazole (Losec ^{MD})	20 mg	2,34 \$	2,20 \$
Pantoprazole (Pantoloc ^{MD})	40 mg	2,02 \$	1,90 \$
Lansoprazole (Prevacid ^{MD})	15 mg et 30 mg	2,13 \$	2,00 \$
Rabéprazole (Pariet ^{MD})	10 mg	0,69 \$	0,65 \$
	20 mg	2,02 \$	---

* Prix au pharmacien- Données provenant du grossiste McKesson - Juillet 2003 et de la liste de médicaments assurés RAMQ - juin 2003

Place dans la thérapie

Nexium^{MD} a suscité beaucoup d'intérêt depuis son arrivée sur le marché. Des études ayant comparé directement l'esoméprazole à l'oméprazole ont conclu à sa supériorité au niveau de la guérison de l'œsophagite après 4 et 8 semaines⁽⁷⁻⁸⁾. On doit remarquer que les doses ayant démontré une différence statistiquement significative correspondent aux posologies initiales recommandées dans la littérature, soit 20 mg d'oméprazole ou 40 mg d'esoméprazole par jour. Dans ces études, la dose de 40 mg d'esoméprazole était plus efficace par rapport à celle de 20 mg mais il n'y avait aucune différence significative entre les doses d'esoméprazole 20 mg et oméprazole 20 mg dans le taux de guérison de l'œsophagite de reflux. À des doses bioéquivalentes, l'esoméprazole ne semble donc pas plus efficace que l'oméprazole. Ritcher et al. concluent que pour 11 patients traités avec l'esoméprazole 40 mg plutôt qu'avec l'oméprazole 20 mg, on prévient un échec au traitement après 8 semaines⁽⁸⁾. Il semble donc que l'esoméprazole 40 mg soit une option dans le traitement aigu de l'œsophagite de reflux. Une étude a comparé l'usage de l'esoméprazole 20mg/j à celui du lansoprazole 15 mg/j dans le traitement de maintien chez 1391 patients. Les résultats démontrent un taux de récurrence moins élevé dans le groupe sous esoméprazole après 6 mois (83 % vs 74 % p < 0,001)⁽¹⁹⁾. D'autres études doivent confirmer ces données avant de déterminer la place exacte du Nexium^{MD} en phase de maintien suite au traitement de l'œsophagite de reflux. La situation est la même en ce qui concerne le soulagement des symptômes du reflux sans œsophagite. Les seules données rapportées démontrent une réponse supérieure au placebo suite à l'utilisation de l'esoméprazole 20 mg et 40 mg par jour, mais aucune différence significative entre les deux posologies. La place du Nexium^{MD}

dans le traitement des symptômes de reflux sans oesophagite n'est donc pas bien définie à ce jour. Finalement, en ce qui concerne l'éradication du *H. Pylori* et la guérison de l'ulcère duodénal, l'oméprazole semble équivalent à l'esoméprazole⁽¹³⁾. Dans les deux cas, les doses utilisées sont de 20 mg 2 fois par jour. L'IPP doit toujours être administré en concomitance avec l'amoxicilline et la clarithromycine

Conclusion

Les études comparant l'esoméprazole et les autres IPP sont peu nombreuses et elles s'attardent davantage aux données pharmacologiques des molécules (ex : période de temps où pH supérieur à 4) plutôt qu'aux données cliniques des patients avec gastropathies. Il devient donc difficile de bien cibler la place de l'esoméprazole dans la thérapie par rapport à ses congénères. L'arrivée prochaine sur le marché du générique de l'oméprazole est un élément important à considérer lors de l'évaluation de ce nouveau médicament. Il s'agit donc d'un autre IPP qui s'ajoutera aux quatre autres déjà disponibles. L'impact monétaire du traitement chez un patient sera probablement une considération importante. À ce jour, les études suggèrent qu'une dose de 40 mg soit supérieure à l'oméprazole 20 mg et au lansoprazole 30 mg. D'autres études sont nécessaires afin de déterminer si cette supériorité se traduit par des avantages cliniques et avant de recommander l'esoméprazole en première ligne de traitement. On doit aussi garder en tête que la prise d'IPP doit être adaptée à la condition du patient en administrant la fréquence minimale efficace. Aussi, la justification d'un traitement prolongé doit s'appuyer sur une démarche évaluant l'impact global tant au niveau des bénéfices thérapeutiques réels, des coûts, de la compliance, des interactions médicamenteuses et de la qualité de vie du patient.

Préparé par : Valérie Mélançon et Josée Ricard, pharmaciennes, CHUL du CHUQ

Révisé par : Chrystian Dallaire MD, Hôpital St-François d'Assise du CHUQ, Marc Parent et Julie Fortier, pharmaciens, Hôpital St-François d'Assise du CHUQ.

Références :

- 1- AstraZeneca. Monographie de esoméprazole magnésien (Nexium^{MD}). Mississauga, Ontario. 28 mai 2003.
- 2- Mc Evoy GK, ed. American Hospital Formulary Service, Drug information 2003. Bethesda, MD: American Society of Hospital Pharmacists, 2003: 2785-6.
- 3- Lindberg P, Keeling D, Fryklund J et al. Review article: Esomeprazole- enhanced bioavailability, specificity for the proton pump and inhibition of acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:481-8.
- 4- 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: 600-6.
- 5- Rohss K, Hasselgren G, Hedenstrom H. Effect of esomeprazole 40 mg vs omeprazole 40 mg on 24-hour intragastric pH in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2002; 47(5):954-8.
- 6- Hatlebakk JG. Review article: Gastric acidity - Comparison of esomeprazole with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(Supp 1): 10-5.
- 7- Kahrilas PJ, Falk GW, Jonhson DA, Schmitt C, Collins DW, Whipple J et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux esophagitis patients: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1249-58.
- 8- Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, Maton P, Breiter JR, Hwang C et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(3): 656-665.
- 9- Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB, Goldstein JL, Lamet M, Whipple J 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(1): 27-34.
- 10- Vakil NB, Shaker R, Johnson DA, Kovacs T, Baerg RD, Hwang C et al. The new proton pump inhibitor esomeprazole is effective as a maintenance therapy in GERD patients with healed erosive esophagitis: a 6 month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 927-35.
- 11- Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi-hihnalas H, Lind T, Moum B, Bang C et al. Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastroesophageal reflux disease: a controlled trial on "on-demand" therapy for 6 months. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 347-54.
- 12- Maton PN, Vakil NB, Levine JG, Hwang C, Skammer W and Lundborg P. Safety and efficacy of long term esomeprazole therapy in patients with healed erosive oesophagitis. *Drug Safety* 2001; 24(8): 625-35.
- 13- Tulassay Z, Kryszewski A, Dite P, Kleczkowski D, Rudzinski J, Bartuzi Z 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: 1457-65.
- 14- Castell DO, Kahrilas PJ, Richter JE, Vakil NB, Jonhson DA, Zuckerman S et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *J Gastroenterol* 2002; 97: 575-83.
- 15- Gerson LB, Triadafilopoulos G. Proton pump inhibitors and their drug interactions : an evidence-based approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 611-6.
- 16- Nikfar S, Abdollahi M, Moretti ME et al. Use of Proton Pump Inhibitors During Pregnancy and Rates of Major Malformations. A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2002;47(7):1526-9.
- 17- Motherisk. Proton pump inhibitors may be relatively safe during pregnancy. 2002 (15). (<http://www.motherisk.org/updates/Summer2002.php3>)
- 18- Hale TW. Medications and Mothers' Milk. 10th ed. Amarillo: Pharmasoftware Publishing, 2002: 257, 541-2.
- 19- Lauritsen K, Bigard MA, Bayerdorffer E et al. Eesomeprazole 20mg and lansoprazole 15 mg in maintaining healed reflux oesophagitis: Metropole study results. *Alimenta Pharmacol Ther* 2003; 17 Suppl 1: 24. (résumé)
- 20- Scholten T, Gatz G, Hole U. Once-daily pantoprazole 40 mg and esomeprazole 40 mg have equivalent overall efficacy in relieving GERD-related symptoms. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(6):587-94.
- 21- Labenz J, Keeling N, Naucner E et al. A comparison of esomeprazole 40 mg once-daily and pantoprazole 40 mg once-daily for the healing of reflux esophagitis. (Données internes -AstraZeneca).

Au moment de la publication de ce bulletin, de nouvelles données sont parues comparant des doses quotidiennes d'esoméprazole 40 mg et de pantoprazole 40 mg pour le soulagement des symptômes de RGO ou la guérison endoscopique des lésions. Les résultats indiquent que ces deux traitements sont comparables ou avec une tendance en faveur de l'esoméprazole après un traitement de quatre semaines⁽²⁰⁻²¹⁾.

Toute reproduction, en tout ou en partie, de cette publication ne doit être faite que sous autorisation écrite du pharmacien coordonnateur du Centre d'information sur le médicament.