

PHARMA-CLINICS

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Le rabéprazole (Pariet®)

E. LOUIS (1)

RÉSUMÉ : Les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) ont révolutionné le traitement du reflux gastro-oesophagien et de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale. Le rabéprazole (Pariet®) est le dernier IPP arrivé sur le marché belge. Les différentes études contrôlées montrent une efficacité similaire à l'oméprazole dans le traitement des pathologies oeso-gastro-duodénales liées à l'acide. Le rabéprazole possède un profil pharmacologique avantageux caractérisé par une action rapide et une bonne sécurité d'utilisation.

INTRODUCTION

La maladie du reflux gastro-oesophagien (RGO) et la maladie ulcéreuse gastro-duodénale sont deux motifs courants de consultation et d'hospitalisation en gastroentérologie. Alors que la maladie ulcéreuse est en régression dans nos régions depuis la découverte et l'éradication d'*Helicobacter pylori* (HP), le RGO est devenu un problème de santé publique qui touche plus d'un quart de la population belge (1). L'acide chlorhydrique produit au niveau gastrique joue un rôle central dans ces deux pathologies. En fait, dans la majorité des cas, il n'y a pas d'anomalie significative de la production d'acide chlorhydrique, mais ce dernier joue un rôle clé dans la genèse des lésions muqueuses et des symptômes. Schématiquement, dans le RGO, les lésions et les symptômes sont corrélés à la présence anormale d'acide chlorhydrique au niveau oesophagien (par le phénomène du reflux gastro-oesophagien) et dans la maladie ulcéreuse, l'acide chlorhydrique agresse la muqueuse gastrique fragilisée par une infection par HP ou par un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien. Ce rôle central de l'acide explique l'efficacité remarquable des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) dans ces pathologies. Ces molécules, disponibles depuis la fin des années '80 sont supérieures aux anti-histaminiques de type 2 (anti-H2) pour l'inhibition de la sécrétion acide et entraînent des taux de cicatrisation des lésions d'oesophagite et d'ulcère gastro-duodénal supérieurs à 90 %. Aussi les complications et les indications chirurgicales sont-elles devenues rares dans ces pathologies. Les conférences de consensus récentes sur le traitement de l'infec-

RABÉPRAZOLE (PARIET®)

SUMMARY : Proton pump inhibitors (PPI) have revolutionized the treatment of gastro-oesophageal reflux disease and gastro-duodenal ulcers. Rabeprazole (Pariet®) is the last PPI arrived on the Belgian market. Controlled studies have shown an efficacy similar to omeprazole in the treatment of oeso-gastro-duodenal acid diseases. Rabeprazole has a favourable profile with rapid action and good safety.

KEYWORDS : *Gastro-oesophageal reflux disease - Gastro-duodenal ulcer - Proton pump inhibitor - Rabeprazole*

tion par HP et du RGO ont souligné la place centrale des IPP dans le traitement aigu et chronique des oesophagites par reflux sévères ou non (2) et dans l'éradication d'HP en association avec deux antibiotiques (3).

MÉCANISME D'ACTION

Les IPP inhibent la sécrétion acide par les cellules pariétales gastriques en bloquant la pompe à proton, la $H^+ K^+ - ATPase$ (4). Après une activation de l'IPP par protonation, celui-ci se lie avec des groupes sulphydryles sur la pompe à proton du côté luminal de la membrane de la cellule pariétale. Cette liaison empêche la fixation de l'ATP au niveau de la pompe, bloquant ainsi son action (fig. 1). La sécrétion d'acide chlorhydrique est ainsi globalement nettement diminuée, entraînant une élévation du pH gastrique et, consécutivement, une diminution des épisodes d'acidification oesophagienne.

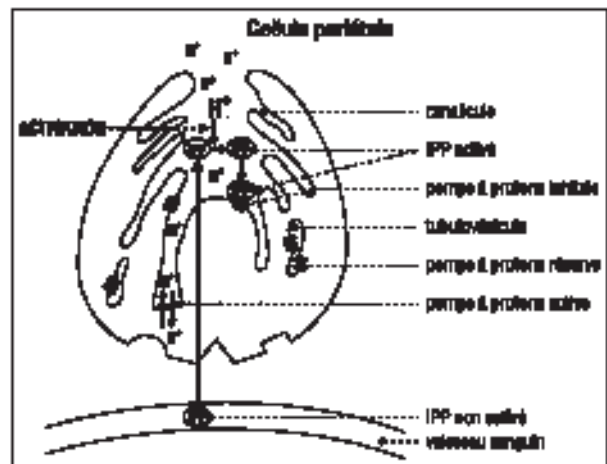


Fig. 1. Mécanisme d'action des IPP.

(1) Chercheur qualifié FNRS, Chef de Clinique adjoint, Agrégé, Service de Gastroentérologie, CHU de Liège.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Le rabéprazole (Pariet®, comprimés à 10 et 20 mg), commercialisé par la firme Janssen-Cilag, est le dernier IPP arrivé sur le marché belge, après l'oméprazole (Losec®, Logastric®), le lansoprazole (Dakar®) et le pantoprazole (Pantozol®, Zurcale®). La caractéristique pharmacologique la plus intéressante du rabéprazole est son pKa supérieur à celui des autres IPP (pKa = 5). Ce pKa élevé entraîne une activation par protonation rapide même lorsque le pH s'élève (5). Le rabéprazole diminue de 85 à 90 % la sécrétion acide basale et la sécrétion acide stimulée par un repas peptoné chez des volontaires sains (6). Au cours d'un traitement de 4 jours par rabéprazole 10 ou 20 mg chez des volontaires sains, une élévation prononcée du pH gastrique a été obtenue avec un temps moyen de pH > 4 respectivement de 17,4 et 18,8 heures (7). Ces chiffres sont importants puisque la pepsine est inactive à pH > 4 et que, de façon logique, la diminution du temps où le pH gastrique est < 4 est corrélée à une diminution des épisodes de descente du pH oesophagien sous 4. Effectivement, chez des patients avec RGO, 7 jours après le début du traitement par rabéprazole, l'exposition de l'œsophage à l'acide était normalisée chez 85 % d'entre eux (8). L'action du rabéprazole est également rapide puisque, dès le premier jour, l'inhibition de la sécrétion acide gastrique est de 88 % (9).

TRAITEMENT AIGU DU RGO ET DE SES SYMPTÔMES

Dans les études contrôlées, le rabéprazole s'est montré supérieur aux anti-H2 et équivalent à l'oméprazole pour la cicatrisation des lésions et pour le soulagement des symptômes du RGO à 4 et 8 semaines (10, 11). Toutefois, le rabéprazole semble présenter un léger avantage par rapport à l'oméprazole en terme de rapidité d'action, avec un soulagement du pyrosis qui pourrait être plus rapide et donc plus marqué dans les premiers jours de traitement (11, 12). Ce phénomène pourrait s'expliquer par les caractéristiques pharmacologiques décrites plus haut.

TRAITEMENT D'ENTRETIEN DU RGO

Le RGO est dans la grande majorité des cas une maladie chronique. Il existe en fait peu de données dans la littérature sur l'histoire naturelle du RGO et de ses symptômes, mais la chronicité de cette pathologie est bien illustrée par le taux de rechute dans diverses études contrôlées ayant comparé des IPP au placebo dans le traitement

d'entretien du RGO. Dans les études avec le rabéprazole par exemple, le taux de récurrence des lésions d'oesophagite à un an était de 71 % sous placebo comparé à 25 % avec le rabéprazole 10 mg et 12 % avec le rabéprazole 20 mg (13, 14). Dans une large étude ayant comparé durant 1 an le rabéprazole 10 ou 20 mg et l'oméprazole 20 mg dans le traitement d'entretien du RGO, il n'y avait pas de différence significative entre les différents bras de traitement tant en ce qui concerne le taux de maintien de cicatrisation de l'oesophagite qu'en ce qui concerne les symptômes, le bien-être physique global et l'utilisation concomitante d'anti-acides (15).

TRAITEMENT DES ULCÈRES GASTRO-DUODÉNAUX

Le rabéprazole est supérieur aux anti-H2 (16) et équivalent à l'oméprazole (17, 18) pour cicatrifier les ulcères gastriques ou duodénaux. Quatre à six semaines de traitement par rabéprazole 20 mg/j donnent des taux de cicatrisation des ulcères gastro-duodénaux supérieurs à 90 %. Parallèlement, le soulagement de la douleur en cours de traitement semble être plus rapide et plus prononcé avec le rabéprazole qu'avec l'oméprazole (17-19).

ERADICATION D'HELICOBACTER PYLORI

Le rabéprazole possède une activité anti-proliférative propre contre *Helicobacter pylori*. Cette activité, supérieure à celle de l'oméprazole et du lansoprazole *in vitro* (20), pourrait être liée à l'inhibition de l'uréase d'*Helicobacter pylori*. Le rabéprazole a été testé dans différents schémas d'éradication. Comme avec les autres IPP, une tri-thérapie (IPP avec 2 antibiotiques) est nécessaire pour obtenir des taux d'éradication supérieurs à 85 %. En traitement d'une semaine, le rabéprazole 2 x 20 mg associé au couple clarithromycine-amoxicilline, clarithromycine-métronidazole ou amoxicilline-métronidazole, permet d'obtenir des taux d'éradication supérieurs à 90 % (21). Ces taux sont similaires à ceux obtenus avec l'oméprazole ou le lansoprazole (22, 23).

TOLÉRANCE ET SÉCURITÉ

L'innocuité du rabéprazole a été suivie chez plus de 4.400 patients participant à des essais cliniques et l'expérience globale avec ce produit dépasse 60 millions jours-patients (24). La tolérance du rabéprazole en traitement court ou prolongé est excellente et comparable à celle des autres IPP. Dans les essais contrôlés, le profil

des effets secondaires sous rabéprazole a été similaire à celui des patients sous placebo, contrairement à ce qui est observé avec l'oméprazole. La métabolisation du rabéprazole est largement indépendante du cytochrome P450, et il n'y a pas d'interaction médicamenteuse importante. Il est bien toléré chez les personnes âgées, et ne nécessite pas d'adaptation de posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une altération légère à modérée de la fonction hépatique.

CONCLUSION

Le rabéprazole est un nouvel IPP partageant les différents atouts de sa classe pharmacologique avec ses prédécesseurs, dont l'oméprazole auquel il a été le plus souvent comparé dans les essais contrôlés. Il possède un profil intéressant, caractérisé par une action rapide et puissante entraînant notamment un soulagement rapide des symptômes du RGO, et par une bonne sécurité d'utilisation. Il est enregistré (tableau I) pour le traitement aigu et chronique du RGO, pour le traitement des ulcères gastro-duodénaux et pour le traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori*. Au cours des années '90, les IPP ont révolutionné la prise en charge des maladies oeso-gastro-duodénales liées à l'acide. Néanmoins, il est toujours possible de progresser. Des études cliniques sont nécessaires pour déterminer si le profil pharmacologique intéressant du rabéprazole peut amener des progrès significatifs et consistants dans la prise en charge des pathologies liées à l'acide. Parallèlement, des études pharmaco-économiques sont importantes pour valider des nouvelles stratégies de traitement dans ces pathologies qui, par leur prévalence, représentent un véritable problème de santé publique.

TABLEAU I. PARIET® : INDICATIONS

Indications enregistrées	Dosage
Ulcère duodénal actif	20 mg/j pendant 4 sem
Ulcère gastrique bénin actif	20 mg/j pendant 6 sem
Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien modéré à assez grave	10 mg/j pendant 4 sem
Reflux gastro-oesophagien pathologique (RGOP) érosif ou ulcérateur symptomatique	20 mg/j pendant 4 à 8 sem
Traitement d'entretien du reflux gastro-oesophagien (RGOP)	10 mg/j
Eradication d' <i>HP</i>	(20 mg + 1 g amoxi + 500 mg clari)/2 x j pendant 7 jours

BIBLIOGRAPHIE

- Louis E, DeLooze D, Deprez P, et al.— Heartburn in Belgium: prevalence, impact on daily life, and utilization of medical resources. *Eur J Gastroenterol*, 2002, in press.
- Louis E, Belaiche J.— Reflux gastro-oesophagien de l'adulte: diagnostic et traitement. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 341-344.
- 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.
- Sachs G, Modlin MI.— *Acid related disease: biology and treatment*. Schnetzer-Verlag, 1998, ISBN 3-87018-144-3.
- Besancon M, Simon A, Sachs G, Shin JM.— Sites of reaction of the gastric H,K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *J Biol Chem*, 1997, **272**, 22438-22446.
- Walsh JH, Pounder RE, Damman HG, Humphries TJ.— Rabéprazole 20 mg is optimal therapy for acute acid related diseases: pharmacodynamic perspective. *Digestion*, 1998, **59** (s3), 234 (abstract).
- Hongo M, Kimpara T, Moriyama S, et al.— Effect of rabéprazole (E3810), a novel proton pump inhibitor, on intragastric pH in healthy volunteers. *Tohoku J Exp Med*, 1998, **186**, 43-50.
- Robinson M, Maton PN, Rodriguez S, et al.— Effects of oral rabéprazole on oesophageal and gastric pH in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 1997, **11**, 973-980.
- Gardner JD, Sloan S, Barth JA.— Onset, duration, and magnitude of gastric antisecretory effects of rabéprazole and omeprazole. *Am J Gastroenterol*, 1999, **94**, A2608 (abstract).
- Galmiche JP, Zerlib F, Ducrotte P et al.— Decreasing oesophageal acid exposure in patients with GERD: a comparison of rabéprazole and omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, **15**, 1343-1350.
- Sloan S, Camacho F, Padomo C et al.— Rabéprazole is comparable in efficacy to omeprazole in erosive GORD and provides more rapid heartburn relief. *Gut*, 2000, **47** (S3), A62 (abstract).
- Holtman G, Bytzer P, Blum A.— Clinical efficacy of a standard dose rabéprazole and a high dose of omeprazole for the relief of GORD symptoms. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, submitted.
- Birbara C, Breiter J, Perdomo C, Hahne W.— Rabéprazole for the prevention of recurrent erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol*, 2000, **12**, 889-897.
- Caos A, Moskovitz M, Perdomo C, et al.— Rabéprazole for the prevention of pathologic and symptomatic relapse of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*, 2000, **95**, 3081-3088.
- Thjodleifsson B, Beker JA, Dekkers C, et al.— Rabéprazole versus omeprazole in preventing relapse of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease: a double-blind, multicentre European trial. *Dig Dis Sci*, 2000, **45**, 845-853.
- Breiter JR, Riff D, Humphries TJ.— Rabéprazole is superior to ranitidine in the management of active duodenal ulcer disease: results of a double-blind, randomized North American study. *Am J Gastroenterol*, 2000, **95**, 936-942.

17. Dekkers CPM, Beker JA, Thjodleifsson B et al.— Comparison of rabeprazole 20 mg vs omeprazole 20 mg in the treatment of active gastric ulcer- a European multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*, 1998, **12**, 789-795.
18. Dekkers CPM, Beker JA, Thjodleifsson B, et al.— Comparison of rabeprazole 20 mg versus omeprazole 20 mg in the treatment of active duodenal ulcer: a European multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*, 1999, **13**, 179-186.
19. Yasutake K, Nishizaki A, Kyou K, et al.— Study on the time necessary for the relief of subjective symptoms (pain) in patients with ulcerative lesions in the upper GI tract treated with acid secretion inhibitors (H₂ receptor antagonists and proton pump inhibitors). *J New Remedies Clin*, 1999, **48**, 34-42.
20. Fujiyama K, Fujioka T, Kodama R, Nasu M.— Effect of E3810, a novel proton pump inhibitor, against *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol*, 1994, **89**, 1371 (abstract).
21. Stack WA, Knifton A, Thirlwell D, et al.— Safety and efficacy of rabeprazole in combination with four antibiotic regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with chronic gastritis with or without peptic ulceration. *Am J Gastroenterol*, 1998, **93**, 1909-1913.
22. Miwa H, Ohkura R, Murai T, et al.— Impact of rabeprazole, a new proton pump inhibitor, in triple therapy for *Helicobacter pylori* infection- comparison with omeprazole and lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther*, 1999, **13**, 741-746.
23. Hawkey CJ, et al.— Rabeprazole versus omeprazole in a 7 day, triple-therapy *H. pylori* eradicator regimens for peptic ulcer. *Gut*, 2001, **48** (S1), A36 (abstract).
24. Monographie Pariet® (rabéprazole). Janssen-Cilag, 2001.

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