

# Résultats et suivi des transplantés

## du premier programme de greffe en Algérie

N. DEBZI<sup>(1)</sup>, S.A. FARAOUN<sup>(2)</sup>, K. BENTABAK<sup>(3)</sup>, N. AFREDJ<sup>(1)</sup>, N. GUESSAB<sup>(1)</sup>, H. AIT KACI<sup>(4)</sup>, A. NANI<sup>(1)</sup>, T. BENATHMANE<sup>(6)</sup>, I. OULED CHEIKH<sup>(1)</sup>, R. KERBOUCHE<sup>(1)</sup>, S. YAHIAÏTÈNE<sup>(5)</sup>, D. BENMOUSSA<sup>(5)</sup>, L. BACHIRI<sup>(5)</sup>, D. OURRAD<sup>(5)</sup>, Z. BEKKOUCHE<sup>(5)</sup>, M. AMROUN<sup>(5)</sup>, F. REZOUG<sup>(5)</sup>, M. LAKEHAL<sup>(9)</sup>, J.M. BODIN<sup>(9)</sup>, N. TERKI<sup>(4)</sup>, M. REGHIS<sup>(7)</sup>, O. CHAFA<sup>(7)</sup>, C. AMAOUZ<sup>(7)</sup>, S. ADJALI<sup>(7)</sup>, Y. KINANE<sup>(7)</sup>, D. HANOUN<sup>(8)</sup>, T. BOUCEKINE<sup>(1)</sup>, A. GRABA<sup>(3)</sup>, B. GRIÈNE<sup>(5)</sup>, S.E. BENDIB<sup>(2)</sup>, K. BOUDJEMA<sup>(9)</sup>.

(1) Service d'Hépatologie, CHU Mustapha Bacha, Alger.

(2) Service d'imagerie médicale, centre Pierre et Marie Curie, Alger.

(3) Service de Chirurgie générale et oncologique, centre Pierre et Marie Curie, Alger.

(4) Service d'Anatomie Pathologique, centre Pierre et Marie Curie, Alger.

(5) Service d'Anesthésie Réanimation, centre Pierre et Marie Curie, Alger. (6) Service de Psychiatrie, CHU Mustapha Bacha.

(7) Service d'Hémodiologie et de transfusion, CHU Mustapha Bacha. (8) Institut National de Santé Publique, Alger.

(9) Service de Chirurgie Digestive et de Transplantation, CHU Pontchaillou, Rennes, France.

### Résumé

En Février 2003, la première transplantation hépatique à donneur vivant apparenté (THDV) a été réalisée en Algérie. Le développement de la greffe hépatique à donneur cadavérique (THDC) se heurte à des obstacles logistiques et organisationnels.

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer rétrospectivement, les résultats et le suivi à long terme des patients transplantés.

Du 1/3/2002 au 31/3/2012, nous avons colligé les dossiers de 39 receveurs : THDV (n=34), THDC (n =5 : 3 TH, 2 greffes combinées foie-rein). L'âge moyen était de 38 ans (16-58), il s'agissait de 23 hommes et 16 femmes avec un sex-ratio H/F de 1.43. Le score moyen de Child-Pugh était de 10(6-14). L'étiologie de la cirrhose était : virale (n=12 : 7VHC, 5VHB), syndrome de Budd-Chiari (SBC, n=6), auto-immune (HA1, n=5), cryptogénique (n=4), biliaire secondaire (CBS, n= 3), alcoolique (n= 3), CBP (n=2), stéatohépatite non alcoolique (n=1), CHC sur cirrhose cryptogénique (n=1), maladie de Wilson (n=1) et hyperoxalurie primitive (n=1). L'évaluation du donneur vivant comporte 3 phases : psycho-sociale, clinique et morphologique. Pour les indications de la greffe, nous avons utilisé la classification de Child-Pugh. Chez le receveur, nous avons étudié la morbi-mortalité précoce et tardive. Chez le donneur vivant, les complications des hépatectomies ont été analysées selon la classification de Dindo-Clavien. L'immunosuppression comprenait la ciclosporine (CSA) associée au mycophénolate mofétile (MMF) ou le tacrolimus associé au MMF. Pour le suivi à long terme, nous avons étudié : le rejet, les complications de l'immunosuppression, les infections, les complications biliaires, la récurrence de la maladie initiale et la survenue de cancers.

Aucun décès n'est survenu chez les donneurs. Nous rapportons 16% (n=7) de complications majeures chez 5 donneurs. Le taux de survie des receveurs à 3 ans était de 61% (n=26) avec un suivi médian de 58 mois, 43% des receveurs sont décédés (n=13), 9 décès sont survenus dans la période péri-opératoire. L'infection constitue la principale cause de décès (n=6) soit 46%. 10 de nos patients soit 33% ont eu une récurrence de la maladie initiale.

Ces résultats préliminaires encourageants, incitent à développer la transplantation hépatique dans notre pays.

### >>> Mots-clés :

Transplantation, donneur vivant, cirrhose.

### Abstract

In February 2003, the first living donor liver transplantation (LDLT) was performed in Algeria, up to now cadaveric donor is impossible to perform because of logistical reasons.

The main objective of this study was to evaluate our results and long-term follow up of transplanted patients.

9 recipients (LDLT n=34, CD n=5: 3 LT, 2 Liver-Kidney transplantation) were followed from 12/1/2002 to 3/31/2012, the mean age was 38 years (16-58) they were 23 men and 16 females with sex ratio M/F =1.43. The mean Child-Pugh score was 10 (6-14). The etiology of the cirrhosis was: viral (n=12: 7HCV, 4HBV), Budd Chiari syndrome (BCS, n=6), auto-immune (AIH, n=5), cryptogenic (n=4), secondary biliary (n=3), alcoholic (n=3), PBC (n=2), NASH (n=1), hepatocellular carcinoma (n=1), Wilson disease (n=1), and hyperoxaluria (n=1). The evaluation of living donor featured three phases: psychological, clinical and imaging. The indications for transplantation was made according to Child-Pugh score. In recipients, we have studied early and late morbidity - mortality. Among the Living donor, complications of hepatectomy were analyzed according to Dindo - Clavien system. The immunosuppression regimen included cyclosporine (CSA) combined with mycophenolate mofetil (MMF) or tacrolimus with MMF. For Long term follow up we have studied: the rejection, complications of immunosuppression, infections, biliary complications, recurrence of the initial disease, and occurrence of cancers. No donor mortality occurred; 16% (n=7) of major hepatectomy complications were recognized in 5 donors. The recipient survival rate at 3 years was 61% (n=26) with median follow up of 58 months. 43% of recipients died (n=13), all in LDLT group, 9 deaths occurred in perioperative period, the main cause of death is infection (46%). 33% (n=10) recipients presented recurrence of the initial disease. These preliminary results encourage the development of liver transplantation in our country.

### >>> Key-words :

Transplantation, living donor, cirrhosis.

## Introduction :

**L**a transplantation hépatique constitue la solution thérapeutique ultime, chez les patients en insuffisance hépatique terminale, particulièrement au cours des cirrhoses décompensées ou des hépatites fulminantes<sup>(1)</sup>.

Des programmes cliniques de transplantation hépatique à donneur vivant (THDV) ont été développés entre 1989 et 1991, en Asie pour des raisons culturelles, aux Etats-Unis et en Europe pour des raisons de pénurie de greffons pédiatriques responsable d'une mortalité élevée sur liste d'attente (30-50% des cas). La THDV trouve également sa justification dans les pays où les contraintes organisationnelles et/ou légales ne permettent pas le recours au don cadavérique<sup>(1,2,5,6,7)</sup>.

En Février 2003, la première transplantation hépatique à donneur vivant apparenté a été réalisée en Algérie, en étroite collaboration avec l'équipe médico-chirurgicale du service de chirurgie hépato-biliaire et de transplantation hépatique de l'hôpital Pontchaillou de Rennes (France).

À ce jour, même si les contraintes culturelles et culturelles sont levées, aucune transplantation hépatique à donneur cadavérique (THDC) n'a été réalisée en Algérie. Des raisons organisationnelles et logistiques freinent le développement et la réalisation de la greffe hépatique à donneur cadavérique<sup>(3)</sup>.

## Objectifs :

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer rétrospectivement, les résultats et le suivi à long terme des patients transplantés.

## Patients et méthodes :

Du 1/3/2002 au 31/3/2012, nous avons colligé les dossiers de 39 receveurs : 34 THDV et 5 THDC. Sur l'ensemble des receveurs étudiés, l'âge moyen était de 38 ans (16-58), il s'agissait de 23 hommes et 16 femmes avec un sex ratio H/F de 1,43. Le score moyen de Child-Pugh était de 10 (extrêmes : 6 -14), les receveurs se répartissaient comme suit : 73% (n=25) des patients étaient classés C, 23% (n = 8) B et une patiente atteinte d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) sur cirrhose cryptogénétique était A.

L'évaluation du donneur vivant comporte globalement 3 phases : psycho-sociale, clinique, et d'imagerie. L'imagerie non invasive comprend : l'écho-Doppler, le scanner multibarette, la Bili-IRM et l'invasive : l'artériogra-

phie coelio-mésentérique, que nous ne pratiquons plus depuis la 15<sup>ème</sup> transplantation, remplacée par le scanner multibarette. Dans notre protocole la biopsie du foie du donneur est devenue obligatoire depuis la 17<sup>ème</sup> THDV<sup>(5,6,7)</sup>, nous estimons qu'elle renforce la sécurité du donneur et affine les critères de sélection.

Selon le lien de parenté, les donneurs se répartissaient comme suit : sœur (n=9), fille (n=8), frère (n=7), fils (n=3), neveu (n=2), père (n=2), cousin (n=1) et tante (n=1). L'âge moyen était de 28 ans (18-58).

Chez les patients ayant bénéficié d'une THDV (n = 34), l'étiologie de la cirrhose était d'origine virale dans 9 cas, cinq d'entre eux avaient le VHC, de génotype 1 (n=4) et de génotype 2 (n=1). Quatre patients avaient le VHB, parmi lesquels deux avaient une infection active (ADN-VHB > 2000 UI/ml), le premier receveur a été traité par la lamivudine et le second par l'entécavir, le troisième avait une infection inactive et a reçu un traitement préemptif par la lamivudine. Ces trois patients traités avaient une charge virale indétectable avant la greffe, le dernier receveur avait un profil d'immunité naturelle. Un SBC primitif a été noté dans 6 cas, chez deux receveurs la cause de la maladie était un syndrome myéloprolifératif latent et chez quatre d'entre eux aucune étiologie n'a été retrouvée. La cirrhose était liée à une HAI (n=5), cryptogénétique (n=4), CBS (n=3) : secondaire à une CSP (n=1), maladie de Caroli (n=1), traumatisme des voies biliaires (n=1) ; alcoolique (n=3), CBP (n=2), stéatohépatite non alcoolique (n=1), CHC (n=1) retenu sur les critères de l'UCSF<sup>2</sup>, avec un taux d'AFP à 3000 UI.

Sur les 34 THDV : 33 ont été réalisées dans notre centre et une en Jordanie. Il s'agissait d'un prélèvement de foie droit dans 31 cas, un foie gauche dans un cas et chez un donneur la procédure a été interrompue en raison du décès du receveur sur table suite à un choc hémorragique.

Cinq patients ont bénéficié d'une THDC à l'étranger. Trois en France, sur foie total pour maladie de Wilson, un split pour cirrhose VHC et une greffe combinée foie-rein pour cirrhose VHC et insuffisance rénale chronique secondaire à une malformation de la jonction urétérale. Une greffe a été réalisée en Belgique pour cirrhose VHB inactive (AC anti-HBc isolés). Une greffe combinée foie-rein a été réalisée aux Etats-Unis pour hyperoxalurie primitive.

En somme, les patients présentant une étiologie virale C, étaient 7 (THDV = 5, Split=1, greffe combinée foie-rein=1), parmi lesquels 3 ont été traités avant la greffe mais avec échec à la bithérapie interféron-ribavirine pour intolérance hématologique (n=2) et rechute (n=1).

Nous avons étudié séparément la morbi-mortalité précoce inférieure à 3 mois, et tardive au-delà de 3 mois.

Chez le donneur vivant, les complications générales et celles des hépatectomies ont été classées selon la classification de Dindo-Clavien<sup>(4)</sup>.

L'immunosuppression comprenait la ciclosporine (CSA) associée au mycophénolate mofétil (MMF) ou le tacrolimus associé au MMF. Les corticostéroïdes sont maintenus six mois ; en cas de cirrhose auto-immune, nous gardons une dose minimale efficace au long terme pour prévenir la récurrence de la maladie initiale.

Pour 35 de nos receveurs, le traitement immunosuppresseur administré était la CSA associée au MMF et le tacrolimus, plus MMF dans 4 cas.

Durant le suivi, nous avons réalisé systématiquement une ponction biopsie hépatique post transplantation (PBHPT) à un an, à 5 ans et en cas de suspicion de rejet. Chez les receveurs VHC, la PBHPT est réalisée chaque année pour juger de l'évolutivité de la fibrose et pour poser l'indication du traitement antiviral. L'association interféron pégylé-ribavirine a été administrée en post transplantation lorsque le score histopathologique de Métavir montrait une fibrose égale ou supérieure à F1<sup>(8)</sup>.

Chez les receveurs présentant une étiologie virale B, le traitement antiviral par les analogues (lamivudine ou entécavir) et les immunoglobulines spécifiques anti-Hbs ont été administrés selon le protocole de l'hôpital Paul Brousse<sup>(9)</sup>. Les patients atteints de syndrome de SBC recevaient une anticoagulation avec l'acénocoumarol en pré et post-greffe. Pour la cirrhose alcoolique, le sevrage est de règle au moins 6 mois avant la transplantation.

Le suivi de la récurrence du CHC comportait une échographie Doppler, un taux d'alpha fœtoprotéine tous les 6 mois et une tomographie annuelle.

Pour le suivi à long terme, nous avons étudié : le rejet, les complications de l'immunosuppression (le syndrome métabolique, l'insuffisance rénale, l'HTA), la survenue d'infections, les complications biliaires, la récurrence de la maladie initiale et l'apparition de cancers.

### Résultats :

À ce jour, aucun décès n'est survenu chez les donneurs. Selon la classification de Dindo-Clavien, nous avons noté 26 complications chez 16 donneurs, il s'agissait d'une complication unique chez 9 donneurs, deux chez 4 donneurs et trois chez 3 donneurs. Les complications générales (n=8) figurent sur le tableau 1 et celles des hépatectomies (n=18) sur le tableau 2. En les regroupant, elles étaient mineures dans 19 cas (73%) et majeures dans 7 cas (27%). Ces complications majeures ont été retrouvées chez 5 donneurs (16%).

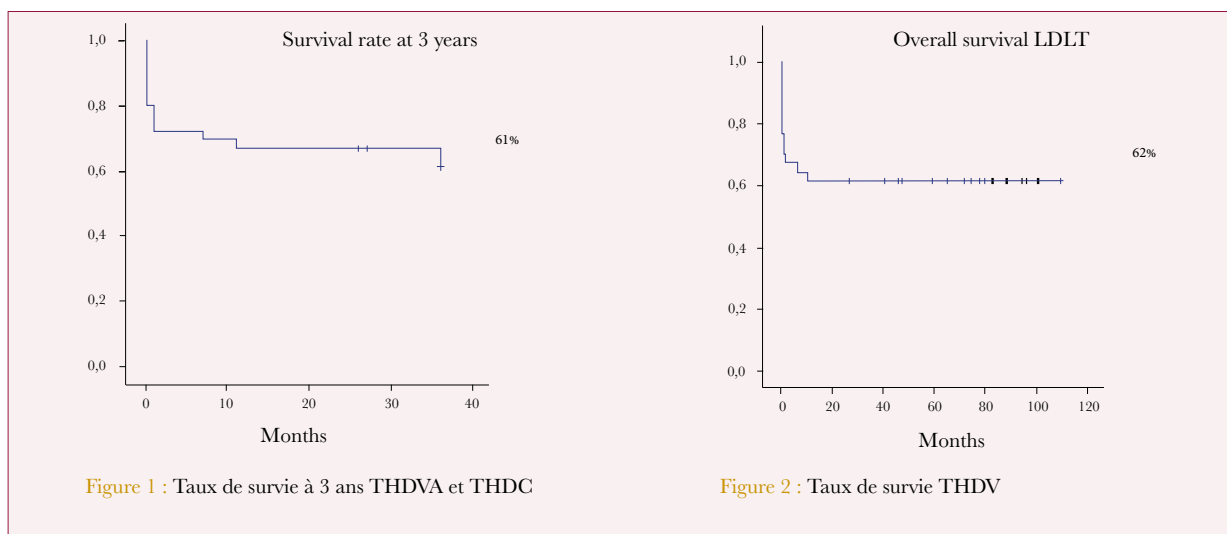
	Classification de Clavien				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3a	Grade 3b	Grade 4a
Colique néphrétique	1				
Pharyngite		1			
Infection urinaire		1			
Fièvre		2			
Pneumopathie		3			

Tableau 1 : Complications générales (n=8)

	Classification de clavien				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3a	Grade 3b	Grade 4a
Élévation transaminases	1				
Collection sous-phrénique	4				
Infection de paroi		3			
Thrombose veine hépatique		1			
Thrombose veine porte		1			
Transfusion peropératoire		1			
Epanchement pleural/ascites			2		
Pneumothorax			1		
Abcès sous-phrénique				1	
Hémorragie intra-abdominale				2	1

Tableau 2 : Complications des hépatectomies (n = 18)

Le taux de survie globale (THDV-THDC) des receveurs à 3 ans était de 61% (n=26) avec un suivi médian de 58 mois, (figure 1), et 73% (n=19) étaient encore en vie à plus de 60 mois. Le taux de la survie des THDV était de 62% (n=21) (figure 2).



Parmi les receveurs THDV, 43% d'entre eux sont décédés (n=13), 9 décès sont survenus dans la période péri-opératoire (Tableau 3) et 4 à distance (Tableau 4). Aucun décès n'est survenu chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique à donneur cadavérique.

Causes du décès	Jour du décès	Etiologie de la cirrhose
Choc hémorragie	J0	Biliaire secondaire
Non fonction primaire	J1	VHC
Sepsis pulmonaire	J4	SBC
Insuffisance rénale aiguë	J4	NASH
Thrombose veineuse hépatique	J6	SBC
Sepsis biliaire	J8	HAI
Péritonite biliaire	J23	VHC
Thrombose de l'artère hépatique	J47	CBP
Sepsis abdominal	J52	Caroli

Tableau 4 : Mortalité à distance (M : Mois)

Causes du décès	Mois du décès	Etiologie de la cirrhose
Sepsis pulmonaire	M5	VHB
Budd-Chiarifulminant	M6	SBC
Sepsis pulmonaire	M6	OH
Hémorragie par accident aux AVX	M11	SBC

Tableau 3 : Mortalité précoce (J : Jour)

L'infection constitue la principale cause de décès (n=6) soit 46%. Selon l'étiologie, le SBC représente la première cause de décès (n=4) soit 30%.

Le SBC constitue également la cause principale de décès à long terme (n=2), un décès dans un tableau de SBC fulminant malgré une anti-coagulation efficace et le second suite à un accident aux anticoagulants.

Un patient transplanté pour cirrhose à VHB a présenté une thrombocytopénie idiopathique au 4ème mois post greffe, traité par rituximab après échec des corticostéroïdes et des immunoglobulines standards. Un mois après, il décède dans un tableau de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) secondaire à un sepsis pulmonaire probablement d'origine virale, les bilans bactériologique et parasitaire étaient négatifs. Un receveur transplanté pour cirrhose alcoolique est décédé au 6ème mois post greffe dans un tableau de sepsis pulmonaire.

Quant aux complications biliaires, elles sont retrouvées chez 9 receveurs soit 23%, si on les rapporte aux THDV, le taux est de 38% (n=8). Elles étaient précoces chez trois receveurs des THDV, où on note une péritonite biliaire par lâchage sur anastomose hépatico-jéjunale

traitée par toilette et drainage, ce patient est décédé au 15ème jour. Deux receveurs ont présenté un bilome, l'un au 15ème jour, traité par drainage sous contrôle échographique et le second le 21ème jour drainé chirurgicalement.

Les complications tardives sont survenues chez 6 receveurs, soit chez 5 THDV et 1 greffe combinée pour VHC. On relève 5 sténoses biliaires anastomotiques canal à canal, trois d'entre elles ont été traitées par voie percutanée sous contrôle échographique respectivement au 5ème et 6ème mois (n=2), et une au 11ème mois traitée chirurgicalement par anastomose hépatico-jéjunale après échec du traitement endoscopique. Le receveur de la greffe combinée a bénéficié de la mise en place d'une prothèse par voie endoscopique au 36ème mois. Enfin, un cholépéritoine à 3 mois secondaire à l'ablation du drain de Kehr a été traité par voie coelioscopique.

Nous avons eu 3 suspicions de rejet aigu en période post opératoire immédiate traités par bolus de corticoïdes, la PBH n'a pas été réalisée en raison de thrombopénie majeure ou de présence d'ascite.

Un receveur a présenté une sténose porte traitée par dilatation chirurgicale.

En ce qui concerne la récurrence de la maladie initiale, 28 PBHPT ont été réalisées, 27 par voie transcutanée sous contrôle échographique et une en per-opératoire. Les patients transplantés pour VHC (n=7), cinq sont vivants, deux à 24 mois, parmi eux le patient ayant bénéficié d'un split chez lequel a été découvert incidemment un CHC sur l'explant, le troisième à 42 mois, le quatrième à 78 mois et le cinquième à 88 mois.

La PBHPT faite au 9ème mois (n=1) pour suspicion de rejet a retrouvé selon la classification Metavir une hépatite A1F1, et à un an (n=4) une hépatite A1F1 (n=2), A2F2 (n=1), et une hyperplasie nodulaire régénérative (HNR, n=1) chez le patient avec greffe combinée foie-rein. La PBHPT à 2 ans (n=4) a montré les mêmes résultats histopathologiques, à trois ans

(n=2) des lésions stables A1F1 (n=1) une progression à A2F2 (n=1) et à 5 ans (n=2) une hépatite A2F2 (n=1) et un A1F1 (n=1).

Quatre receveurs ont bénéficié en post-greffe d'un traitement par interféron pégylé alpha 2a à 135ug/par semaine, associé à la ribavirine à 600 mg/jour, deux receveurs ont eu une réponse virologique soutenue, le premier de génotype 1 traité pendant 48 semaines et le second de génotype 2 traité pendant 24 semaines.

La tolérance était acceptable, nous avons utilisé

l'érythropoïétine alpha pendant presque toute la durée du traitement. Nous avons arrêté le traitement chez deux patients, pour le premier à 1 mois en raison d'une neutropénie sévère, d'une thrombocytopénie et d'une anémie hémolytique, ce patient avait le même profil de tolérance qu'en traitement pré-greffe, et pour le second au 2<sup>ème</sup> mois, à cause d'une anémie hémolytique et la survenue d'une insuffisance rénale.

Concernant les patients transplantés VHB (n=5), trois d'entre eux étaient actifs avant la greffe et ont répondu aux analogues, un patient est décédé à 6 mois d'un SDRA comme cité précédemment et deux receveurs sont toujours inactifs respectivement à 5 et 7 ans, ils reçoivent des immunoglobulines anti-Hbs selon le protocole de Paul Brousse<sup>(9)</sup>. La PBHPT a été faite chez deux receveurs à 1 an, et n'a pas montré d'anomalies histologiques, et l'ADN VHB fait annuellement reste indétectable.

Les patients transplantés pour cirrhose HAI (n=5), quatre d'entre eux sont encore en vie, respectivement à 40, 87, 77 et 100 mois, la PBHPT à 2 ans (n=1) a confirmé la récurrence clinique chez un receveur, mis en rémission par corticostéroïdes.

La PBHPT à 5 ans (n=3) a montré une cirrhose inactive dans un cas et aucune récurrence chez deux receveurs. Les transplantés pour cirrhose cryptogénétique (n=4), sont tous en vie respectivement à 48, 60, 72 et 108 mois. Un des receveurs a présenté à un an et à quatre ans, un ictere avec élévation des transaminases 8 fois la normale, sur la PBH nous avons retrouvé des anomalies histologiques compatibles avec une hépatite auto-immune de novo, sur le plan thérapeutique le MMF a été remplacé par l'azathioprine.

Cette patiente est en rémission clinique et biologique et a mené une grossesse normale à l'âge de 35 ans soit à la 9<sup>ème</sup> année post greffe. Dans ce même groupe, chez un second receveur la PBHPT faite à 5 ans a montré une hépatite chronique cirrhogène active. La PBHPT faite chez le 3<sup>ème</sup> receveur pendant la chirurgie pour sténose anastomotique biliaire comme mentionné précédemment a montré une hépatite cholestatique avec fibrose septale et la PBHPT à 5 ans chez ce même patient a retrouvé une cirrhose inactive. Pour le dernier receveur nous sommes à la quatrième année, la PBHPT est programmée à 5 ans.

Pour les transplantés pour cirrhose alcoolique (n=3), deux sont vivants respectivement à 60 et 84 mois, pour le premier receveur, il y a une récurrence de son

alcoolisme, la PBHPT faite à un an a montré une stéatohépatite, pour le deuxième receveur on note la survenue d'un cancer du cavum à la cinquième année post greffe, traité par radio-chimiothérapie.

Les patients transplantés pour maladie cholestatique (THDV, n=5) seulement 2 d'entre eux sont encore en vie, respectivement à 6 ans pour le receveur de la CSP et 7 ans pour celui de la CBP, la PBHPT réalisée à 5 ans a montré l'absence de récurrence pour ces deux receveurs. La patiente ayant reçu la greffe combinée foie-rein pour hyperoxalurie primitive est vivante à 5 ans. Le receveur ayant la maladie de Wilson est vivant à 7 ans avec une PBHPT sans anomalies à 5 ans, deux receveurs SBC à 7 et 8 ans, et le transplanté pour CHC est indemne de récurrence à 2 ans.

En somme, 33% de nos patients (n=10) ont eu une récurrence de la maladie initiale, et deux patients ont présenté des lésions de novo, une HAI chez le premier et une HNR chez le second.

En ce qui concerne les complications infectieuses à long terme, un patient transplanté pour cirrhose VHB a présenté à 15 mois une aspergillose pulmonaire ayant répondu à la capsosungine, il est vivant à 4 ans.

Le deuxième patient, greffe combinée foie-rein pour cirrhose VHC a présenté la deuxième année post greffe un syndrome de Hunt Ramsay traité par acyclovir, il est vivant à 6 ans.

Le syndrome métabolique du transplanté a été observé dans 61% des cas (n=16), 34% (n=9) des receveurs sont en surpoids avec un IMC moyen à 27, 34 kg/m<sup>2</sup>, 34% ont une hypertension artérielle (n=9), 3 receveurs ont une HTA associée à une dyslipidémie, 15% ont une hyperuricémie (n=4), 19% ont un diabète (n=5) avec 3 cas de diabète post-greffe, et 23% (n=6) des receveurs ont présenté une insuffisance rénale, chez 4 d'entre eux, elle est modérée avec un de taux de créatininémie compris entre 16 et 18 mg /l et chez 2 receveurs transplantés pour VHC, elle est sévère, avec une clairance de la créatinine respectivement à 20 et 22 ml / min et une diurèse conservée, l'un d'entre eux est le patient ayant reçu la greffe combinée foie-rein, aucun des deux n'est au stade de dialyse.

## Discussion :

La survie globale à trois ans des THDV est de 62%, la majorité des décès ont eu lieu dans la période post-opératoire immédiate. L'infection est la principale cause de décès. Ce pourcentage de survie est légèrement différent de celui rapporté dans la littérature (10-13), cela peut

être expliqué par deux raisons : la première est relative au choix des indications, nous avons toujours privilégié les patients les plus atteints, la seconde a trait à notre expérience débutante dans ce domaine.

Dans notre expérience de THDV, l'hépatectomie a été associée à un taux significatif de complications. En dehors des complications mineures, sept complications majeures ont été retrouvées chez 5 donneurs soit 16%, de grade IIIa, IIIb et IV. Le traitement chirurgical ou par radiologie interventionnelle a été mené avec succès dans tous les cas<sup>(4, 7, 14)</sup>.

Le taux de complications biliaires chez les receveurs était relativement élevé, comme attendu, plus important chez les receveurs des THDV<sup>(15, 16, 17)</sup>, avec un décès lié à ce type de complication. Aucun des donneurs n'a présenté de complications biliaires.

À long terme, le meilleur taux de survie a été observé chez les patients transplantés pour cirrhose auto-immune ou cryptogénétique<sup>(18, 19)</sup>, suivies des cirrhoses virales.

Par contre, la survie au cours des SBC est différente comparativement aux données de la littérature<sup>(20-23)</sup>. Nous avons eu quatre décès, deux en période post-opératoire et deux à distance. À notre avis, deux raisons majeures expliquent ces résultats peu satisfaisants.

La première, est en rapport avec les critères de sélection, comme signalé en introduction notre politique d'indication privilégie toujours les patients les plus avancés, nos patients arrivent à la transplantation avec des facteurs prédictifs de mauvais pronostic tels que : l'infection, le syndrome hépato-rénal et la dénutrition. La seconde raison est relative à l'absence de préparation spécifique pour ce type d'affection par la radiologie interventionnelle, de tels patients avec des ascites réfractaires devaient bénéficier de mise en place de TIPS avant la greffe programmée<sup>(21, 22, 23)</sup>.

Trente-trois pour-cent (33%) de nos patients ont eu une récurrence de la maladie initiale. La récurrence de l'infection à VHC a été observée dans tous les cas, la plupart du temps avec des fibroses minimales à modérées, deux patients seulement ont répondu à la bithérapie interféron pégylé ribavirine<sup>(8, 24, 25)</sup>. Chez les patients transplantés pour cirrhose cryptogénétique, nous avons relevé une progression plus rapide vers la cirrhose<sup>(26)</sup>. La biopsie hépatique reste essentielle pour le suivi des transplantés<sup>(25, 27)</sup>.

Le syndrome métabolique et les complications de l'immunosuppression comme l'insuffisance rénale, constituent le revers de la médaille, ils nécessitent un suivi rigoureux afin de préserver le greffon<sup>(28, 29)</sup>.

## Conclusion :

La transplantation hépatique demeure le traitement de référence pour les patients en insuffisance hépatique terminale. Les hépatectomies en THDV exposent le donneur à une morbidité importante. La majorité de nos décès sont survenus au cours de la période péri-opératoire. Un tiers de nos patients ont présenté une récurrence de la maladie initiale confirmée histologiquement. Ces résultats préliminaires encourageants, incitent à développer la transplantation hépatique dans notre pays.

**Conflit d'intérêt :** aucun.

## Références

1. Varma V, Mehta N, Kumaran V, Nundy S. Indications and contraindications for liver transplantation. *Int J Hepatol.* 2011;2011:121862.
2. Consensus conference: Indications for Liver Transplantation, January 19 and 20, 2005, Lyon-Palais Des Congrès: text of recommendations (long version). *Liver Transpl.* 2006 Jun;12(6):998-1011.
3. Bentabak K, Graba A, Boudjema K, Griène B, Debzi N, Bekkouche N, Yahiatène S, Fellah N, Benmoussa D, Faraoun SA, Bodin JM, Lakehal M, Bendib SE, Boucekkine T. Adult-to-adult living related liver transplantation: preliminary results of the Hepatic Transplantation Group in Algiers. *Transplant Proc.* 2005 Jul-Aug;37(6):2873-4
4. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004 Aug;240(2):205-13.
5. Trotter JF, Wachs M, Everson GT, Kam I. Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *Review N Engl J Med.* 2002 Apr 4;346(14):1074-82.
6. Broering DC, Sterneck M, Rogiers X. Living donor liver transplantation. *Review J Hepatol.* 2003;38Suppl 1:S119-35.
7. Umeshita K, Fujiwara K, Kiyosawa K, Makuuchi M, Satomi S, Sugimachi K, Tanaka K, Monden M; Japanese Liver Transplantation Society. Operative morbidity of living liver donors in Japan. *Lancet.* 2003 Aug 30;362(9385):687-90.
8. Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayón JM, Juan FS, Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant.* 2008 Mar;8(3):679-87.
9. Roche B, Féray C, Samuel D. Prevention and treatment of hepatitis B virus infection after liver transplantation. *Gastroenterol Clin Biol.* 2002 Mar;26(3):271-83.
10. Muñoz LE, Nañez H, Rositas F, Pérez E, Razo S, Cordero P, Torres L, Zapata H, Hernández MA, Escobedo MM. Long-term complications and survival of patients after orthotopic liver transplantation. - *Transplant Proc.* 2010 Jul-Aug;42(6):2381-2.
11. Elola-Olaso AM, Gonzalez EM, Diaz JC, Garcia García I, Seguro CL, Usera MA, Romero CJ, Perez-Saborido B, Suarez YF, Oliva MC. Short- and long-term outcomes after living donor liver transplantation. *Transplant Proc.* 2005 Nov;37(9):3884-6.
12. Detry O, De Roover A, Delwaide J, Coimbra C, Kaba A, Joris J, Damas P, Meurisse, Honoré P. Living related liver transplantation in adults: first year experience at the University of Liège. *Acta Chir Belg.* 2004 Apr;104(2):166-71.
13. Azoulay D, Castaing D, Adam R, Savier E, Smail A, Veilhan LA, Samuel D, Féray C, Saliba F, Ichaï P, Roche B, Duclos-Vallée JC,

Bismuth H. Adult to adult living-related liver transplantation. The Paul-Brousse Hospital preliminary experience. *Gastroenterol Clin Biol.* 2001 Aug-Sep;25(8-9):773-80

14. Shin M, Song S, Kim JM, Kwon CH, Kim SJ, Lee SK, Joh JW. Donor Morbidity Including Biliary Complications in Living-Donor Liver Transplantation: Single-Center Analysis of 827 Cases Transplantation. 2012 Feb 20.

15. Yaprak O, Dayangac M, Akyildiz M, Demirbas T, Guler N, Bulutcu F, Bassullu N, Akun E, Yuzer Y, Tokat Y. Biliary complications after right lobe living donor liver transplantation: a single-centre experience. *HPB (Oxford).* 2012 Jan;14(1):49-53.

16. Chang JH, Lee IS, Choi JY, Yoon SK, Kim DG, You YK, Chun HJ, Lee DK, Choi MG, Chung IS. Biliary Stricture after Adult Right-Lobe Living-Donor Liver Transplantation with Duct-to-Duct Anastomosis: Long-Term Outcome and Its Related Factors after Endoscopic Treatment. *Gut Liver.* 2010 Jun;4(2):226-33.

17. Weber A, Prinz C, Gerngross C, Ludwig L, Huber W, Neu B, Ebert MP, Meining A, Weidenbach H, Schmid RM, Schulte-Frohlinde E. Long-term outcome of endoscopic and/or percutaneous transhepatic therapy in patients with biliary stricture after orthotopic liver transplantation. *J Gastroenterol.* 2009;44(12):1195-202

18. Khalaf H, Mourad W, El-Sheikh Y, Abdo A, Helmy A, Medhat Y, Al-Sofayan M, Al-Sagheir M, Al-Sebayel M. Liver transplantation for autoimmune hepatitis: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2007 May;39(4):1166-70.

19. Álamo JM, Bernal C, Barrera L, Marín LM, Suárez G, Serrano J, Gómez MA, Padillo FJ. Liver transplantation in patients with cryptogenic cirrhosis: long-term follow-up. *Transplant Proc.* 2011 Jul-Aug;43(6):2230-2.

20. Srinivasan P, Rela M, Prachalias A, Muiesan P, Portmann B, Muftic GJ, Pagliuca A, O'Grady J, Heaton N. Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome Transplantation. 2002 Mar 27;73(6):973-7.

21. Yamada T, Tanaka K, Ogura Y, Ko S, Nakajima Y, Takada Y, Uemoto S. Surgical techniques and long-term outcomes of living do-

nor liver transplantation for Budd-Chiari syndrome. *Am J Transplant.* 2006 Oct;6(10):2463-9.

22. Ulrich F, Pratschke J, Neumann U, Pascher A, Puhl G, Fellmer P, Weiss S, Jonas S, Neuhaus P. Eighteen years of liver transplantation experience in patients with advanced Budd-Chiari syndrome. *Liver Transpl.* 2008 Feb;14(2):144-50.

23. Choi GS, Park JB, Jung GO, Chun JM, Kim JM, Moon JI, Kwon CH, Kim SJ, Joh JW, Lee SK. Living donor liver transplantation in Budd-Chiari syndrome: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2010 Apr;42(3):839-42.

24. Yosry A, Abdel-Rahman M, Esmat G, El-Serafy M, Omar A, Doss W, Zayed N, Said M, Ismail T, Hosny A, Marawan E, El-Malt O, Kamel RR, Hatata Y, El-Taweel A, Ghali A, Sabri H, Kamel S, El-Gabaly H. Recurrence of hepatitis C virus (genotype 4) infection after living-donor liver transplant in Egyptian patients. *Exp Clin Transplant.* 2009 Sep;7(3):157-63.

25. Neumann UP, Berg T, Bahra M, Puhl G, Guckelberger O, Langrehr JM, Neuhaus P. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10-year follow-up. *Transplantation.* 2004 Jan 27;77(2):226-31.

26. Heneghan MA, Zolfino T, Muiesan P, Portmann BC, Rela M, Heaton ND, O'Grady JG. An evaluation of long-term outcomes after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transpl.* 2003 Sep;9(9):921-8.

27. Duclos-Vallee JC, Sebag M. Recurrence of autoimmune disease, primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis, and autoimmune hepatitis after liver transplantation.

28. Sutedja DS, Wai CT, Teoh KF, Lee HL, Da Costa M, Lee M, Kaur M, Lee YM, Lee KH, Mak K, Quak SH, Isaac J, Lim SG, Prabhakaran K. Renal impairment and diabetes mellitus after liver transplant. *Transplant Proc.* 2004 Oct;36(8):2324-7.

29. Laish I, Braun M, Mor E, Sulkes J, Harif Y, Ben Ari Z. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. *Liver Transpl.* 2011 Jan;17(1):15-22.

## Courrier des lecteurs

# Réagissez à la Revue El-Hakim

Ceci est votre espace d'expression, votre avis nous intéresse.

Vous souhaiteriez réagir par rapport à l'un des articles de la revue, vous avez un avis à exprimer et vous voulez le partager avec d'autres lecteurs ? Merci d'adresser votre courrier à [redaction@el-hakim.net](mailto:redaction@el-hakim.net)

Merci également de bien vouloir respecter ces quelques recommandations : écrivez un texte court, adoptez une prise de position claire, mettez votre signature en bas de votre texte : nom, prénom, fonction / spécialité, localité, et si c'est le cas de toujours précisez à quel (s) article (s) précis ou publication (s) vous souhaitez réagir.

Merci également de noter que la rédaction de **El Hakim** se réserve le droit de ne pas publier les courriers qui ne seraient pas conformes à l'éthique professionnelle et au respect des personnes.

**Résumé des caractéristiques du produit : MÉSOPRAL®** gélule à 20 mg. Ésoméprazole **FORME ET PRÉSENTATION :** Gélule gastro-résistante à 20 mg. **COMPOSITION :** Ésoméprazole (DCI) magnésium trihydraté exprimé en ésoméprazole 20 mg p cp. **INDICATIONS :** Les gélules d'Ésoméprazole sont indiquées chez les adultes dans : Reflux gastro-oesophagien (RGO) : Traitement de l'oesophagite érosive par reflux. Traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une oesophagite par reflux gastro-oesophagien. Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien (RGO). En association à une antibiothérapie appropriée, éradication de *Helicobacter pylori* pour cicatrisation de l'ulcère duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori* et prévention de la récurrence de l'ulcère gastro-duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori*. Patients chez lesquels un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doit être poursuivi : Cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS. Prévention des ulcères gastro-duodénaux associés à la prise d'AINS, chez les patients à risque. Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison. Les gélules d'Ésoméprazole sont indiquées chez les adolescents à partir de l'âge de 12 ans pour : Reflux gastro-oesophagien (RGO) : Traitement de l'oesophagite érosive par reflux. Traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une oesophagite par reflux gastro-oesophagien. Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien (RGO). En association à des antibiotiques dans le traitement de l'ulcère duodénal du à *Helicobacter pylori*. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie. Adultes : Reflux gastro-oesophagien (RGO) : Traitement de l'oesophagite érosive par reflux : 40 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé chez les patients dont l'oesophagite n'est pas cicatrisée ou dont les symptômes persistent. Traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une oesophagite par reflux gastro-oesophagien : 20 mg une fois par jour. Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien : 20 mg une fois par jour chez les patients sans oesophagite. Si les symptômes persistent après 4 semaines, des investigations complémentaires peuvent être nécessaires. Après résolution symptomatique, Ésoméprazole 20 mg une fois par jour administré à la demande, en fonction des besoins, permet d'assurer le contrôle des récurrences symptomatiques. Chez les patients traités par un AINS, susceptibles de développer un ulcère gastro-duodénal, l'administration à la demande n'est pas recommandée pour le contrôle ultérieur des symptômes. En association à une antibiothérapie appropriée, éradication de *Helicobacter pylori* pour cicatrisation de l'ulcère duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori* et prévention de la récurrence de l'ulcère gastro-duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori* : 20 mg d'Ésoméprazole associé à amoxicilline 1g et à clarithromycine 500 mg, le tout deux fois par jour pendant 7 jours. Patients chez lesquels un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doit être poursuivi : Cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS : La dose habituelle est de 20 mg une fois par jour. La durée de traitement est de 4 à 8 semaines. Prévention des ulcères gastro-duodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque : 20 mg une fois par jour. Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison : La dose initiale recommandée est de 40 mg deux fois par jour. La posologie doit être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire cliniquement. Sur la base des données cliniques disponibles, la majorité des patients est contrôlée avec des doses entre 80 et 160 mg d'Ésoméprazole par jour. Pour des posologies supérieures à 80 mg par jour, la dose journalière devra être divisée et donnée en 2 prises. Populations particulières : Patients atteints d'une insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale. En raison de l'expérience limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'utilisation d'Ésoméprazole devra être prudente chez ces patients. Patients atteint d'une insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il convient de ne pas dépasser la dose maximale de 20 mg d'Ésoméprazole chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. Sujets âgés : Aucune adaptation posologique chez le sujet âgé. Population pédiatrique : Adolescents à partir de l'âge de 12 ans : Reflux gastro-oesophagien (RGO) : Traitement de l'oesophagite érosive par reflux : 40 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé chez les patients dont l'oesophagite n'est pas cicatrisée ou dont les symptômes persistent. Traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une oesophagite par reflux gastro-oesophagien : 20 mg une fois par jour. Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien (RGO) : 20 mg une fois par jour chez les patients sans oesophagite. Si les symptômes persistent après 4 semaines, des investigations complémentaires peuvent être nécessaires. Après résolution symptomatique, Ésoméprazole 20 mg administré une fois par jour permet d'assurer le contrôle des récurrences symptomatiques. Traitement de l'ulcère duodénal dû à une infection par *Helicobacter pylori* : Lors du choix des antibiotiques à utiliser, il conviendra de tenir compte des recommandations officielles nationales, régionales et locales, concernant la résistance bactérienne, la durée du traitement (le plus souvent 7 jours, mais cette durée peut atteindre parfois 14 jours), et l'utilisation adéquate de ces antibiotiques. Le traitement devra être surveillé par un spécialiste. La posologie recommandée est la suivante : Pour un poids de 30 à 40 kg : Association avec deux antibiotiques : Ésoméprazole 20 mg, Amoxicilline 750 mg et Clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine. Pour un poids > 40 kg : Association avec deux antibiotiques : Ésoméprazole 20 mg, Amoxicilline 1 g et Clarithromycine 500 mg sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine. Enfants de moins de 12 ans : Pour la posologie des patients âgés de 1 à 11 ans d'autres formes galéniques existent. Mode d'administration : Les gélules doivent être avalées entières avec une boisson. Elles ne doivent pas être mâchées ni croquées. Chez les patients ayant des difficultés pour avaler, les gélules peuvent aussi être dispersées dans un demi-verre d'eau non gazeuse. Aucun autre liquide ne doit être utilisé car l'enrobage gastro-entérique peut être dissous. Remuer jusqu'à délitement des gélules et boire la solution avec les granules immédiatement et dans les 30 minutes. Rincer le verre avec un demi-verre d'eau et le boire. Les granules ne doivent pas être mâchés ni croqués. Pour les patients ne pouvant pas avaler, les gélules peuvent être dispersées dans de l'eau non gazeuse et administrés par sonde gastrique. Il est important de s'assurer préalablement et minutieusement que la sonde et la seringue choisies sont appropriées. Administration par sonde gastrique : Placer le contenu d'une gélule dans environ 25 ml ou 50 ml d'eau. (Pour certaines sondes, un volume de 50 ml d'eau est nécessaire pour disperser les granules afin d'éviter l'obstruction de la sonde). Prélever la suspension dans une seringue et ajouter environ 5 ml d'air. Remuer immédiatement la seringue pendant environ 2 minutes pour disperser les granules. Maintenir la seringue embout en l'air et vérifier que l'embout n'est pas obstrué par la dispersion. Raccorder la sonde sur la seringue en maintenant la position décrite ci-dessus. Agiter la seringue, puis la positionner embout vers le bas. Injecter immédiatement 5-10 ml dans la sonde. Puis repositionner la seringue embout vers le haut et l'agiter (la seringue doit être maintenue position embout vers le haut afin d'empêcher l'obstruction de l'embout). Retourner la seringue embout vers le bas et injecter immédiatement à nouveau 5-10 ml dans la sonde. Répéter cette opération jusqu'à ce que la seringue soit vide. Remplir de nouveau la seringue avec 25 ml d'eau et 5 ml d'air et répéter l'étape 6, si nécessaire, afin de ne laisser aucun résidu dans la seringue. Pour certaines sondes, un volume de 50 ml d'eau est nécessaire. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité connue à l'Ésoméprazole, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des excipients. L'Ésoméprazole ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec le nelfinavir. **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :** En présence de l'un des symptômes alarmants suivants (tel que perte de poids importante et involontaire, vomissements répétés, dysphagie, hématurie ou méléna) et en cas de suspicion ou de présence d'un ulcère gastrique, l'éventualité d'une lésion maligne doit être exclue car la prise d'Ésoméprazole peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic. Utilisation au long cours : Les patients recevant un traitement d'entretien (et ceux, plus particulièrement, traités pendant plus d'un an) doivent être suivis régulièrement. Traitement à la demande : Les patients ayant un traitement à la demande doivent être avertis de la nécessité de contacter leur médecin en cas de modification de leur symptomatologie. Éradication d'*Helicobacter pylori* : En cas de prescription de l'Ésoméprazole pour une éradication de *Helicobacter pylori*, les interactions médicamenteuses possibles de tous les composants du traitement d'éradication doivent être prises en considération. La clarithromycine est un puissant inhibiteur du CYP3A4 et donc les contre-indications et les interactions de la clarithromycine doivent être prises en compte lorsqu'un traitement d'éradication est pris concomitamment avec des médicaments métabolisés par le CYP3A4, tel que le cisapride. Infections gastro-intestinales : Un traitement par IPP pourrait légèrement augmenter le risque d'infections gastro-intestinales dues à des germes tels que *Salmonella* et *Campylobacter*. Absorption de la vitamine B12 : Comme tous les médicaments visant à diminuer la sécrétion d'acides gastriques, l'Ésoméprazole peut diminuer l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison de l'hypo- ou de l'achlorhydrie. Cela devra être pris en compte lors d'un traitement au long cours chez des patients ayant une réserve en vitamine B12 diminuée ou des facteurs de risque entraînant la diminution de l'absorption de la vitamine B12. Hypomagnésémie : Des cas d'hypomagnésémie sévères ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que l'Ésoméprazole pendant au moins trois mois, et dans la plupart des cas pendant un an. L'hypomagnésémie peut se manifester par des signes cliniques graves tels

que fatigue, tétanie, bouffées délirantes, convulsions, sensations vertigineuses, arythmie ventriculaire mais elle peut débuter de façon insidieuse et passer inaperçue. Chez la plupart des patients, l'hypomagnésémie s'est améliorée après supplémentation en magnésium et arrêt de l'IPP. Chez les patients nécessitant un traitement prolongé ou en cas d'association des IPP avec de la digoxine ou avec des médicaments pouvant induire une hypomagnésémie (par exemple des diurétiques), un dosage du taux de magnésium sanguin doit être envisagé par les professionnels de santé avant de commencer le traitement par l'IPP puis régulièrement pendant le traitement. Risque de fractures : Les IPP, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (> 1 an), peuvent augmenter modérément le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40%. Cette augmentation peut être en partie due à d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux recommandations en vigueur et recevoir un apport approprié en vitamine D et en calcium. Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) : Les IPP sont associés à des cas très occasionnels de LECS. Si des lésions se développent, notamment sur les zones cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de santé doit envisager d'arrêter l'Ésoméprazole. La survenue d'un LECS après traitement par un IPP peut augmenter le risque de LECS avec d'autres IPP. Association avec d'autres médicaments : L'association de l'Ésoméprazole avec l'atazanavir n'est pas recommandée. Si l'association de l'atazanavir avec un inhibiteur de la pompe à proton est jugée indispensable, une surveillance clinique étroite est recommandée associée à une augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg avec 100 mg de ritonavir, une dose maximale de 20 mg d'Ésoméprazole ne doit pas être dépassée. L'Ésoméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Au début ou à la fin d'un traitement avec l'Ésoméprazole, le risque d'interactions avec les médicaments métabolisés par le CYP2C19 doit être envisagé. Une interaction entre le clopidogrel et l'oméprazole a été observée. La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par précaution, l'utilisation concomitante d'Ésoméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée. En cas de prescription d'un traitement d'Ésoméprazole à la demande, l'impact sur les interactions avec d'autres médicaments doit être pris en considération en raison des fluctuations des concentrations plasmatiques de l'Ésoméprazole. Interférence avec les tests de laboratoire : L'augmentation du taux de Chromogranine A (CgA) peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par Ésoméprazole doit être interrompu au moins 5 jours avant de mesurer le taux de CgA. Si les taux de CgA et de gastrine ne se sont pas normalisés après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

**INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS :** Effets de l'Ésoméprazole sur la pharmacocinétique des autres médicaments : Inhibiteurs de protéase : Des interactions entre l'oméprazole et certains inhibiteurs de protéases ont été rapportées. L'importance clinique et le mécanisme de ces interactions ne sont pas toujours connus. L'augmentation du pH gastrique observée lors d'un traitement par oméprazole peut modifier l'absorption des inhibiteurs de protéases. Il existe d'autres mécanismes d'interactions qui se font via l'inhibition du CYP 2C19. Pour l'atazanavir et le nelfinavir, une diminution des concentrations plasmatiques a été rapportée lorsqu'ils sont associés à l'oméprazole ; l'administration concomitante d'oméprazole et de ces médicaments n'est donc pas recommandée. L'oméprazole (40 mg en une prise par jour) administré en association avec l'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg, chez des volontaires sains, a entraîné une diminution substantielle des concentrations plasmatiques d'atazanavir (approximativement une diminution de 75 % de l'ASC, Cmax et Cmin). L'augmentation de la posologie de l'atazanavir à 400 mg n'a pas compensé l'effet de l'oméprazole sur les concentrations plasmatiques de l'atazanavir. L'association d'oméprazole (20 mg une fois par jour) avec l'atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg chez des volontaires sains a diminué approximativement de 30% l'exposition à l'atazanavir en comparaison à l'exposition observée avec l'atazanavir 300 mg/ ritonavir 100 mg une fois par jour administré seul. L'association d'oméprazole (40 mg une fois par jour), a diminué de 36-39% les moyennes des ASC, Cmax et Cmin du nelfinavir et de 75-92% les moyennes des ASC, Cmax et Cmin de son métabolite pharmacologiquement actif M8. Du fait de la similarité des effets pharmacodynamiques et des propriétés pharmacocinétiques de l'oméprazole et de l'Ésoméprazole, une administration concomitante d'Ésoméprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée, et une administration concomitante d'Ésoméprazole et de nelfinavir est contre-indiquée. Pour le saquinavir (en association avec le ritonavir), une augmentation de la concentration plasmatique (80-100%) a été rapportée en association avec l'oméprazole (40 mg une fois par jour). Un traitement avec l'oméprazole 20 mg une fois par jour n'a pas modifié l'exposition au darunavir (associé au ritonavir), ni celle à l'amprenavir (associé au ritonavir). Un traitement avec l'Ésoméprazole 20 mg une fois par jour n'a pas modifié l'exposition à l'amprenavir (associé ou non au ritonavir). Un traitement avec l'oméprazole 40 mg une fois par jour n'a pas modifié l'exposition au lopinavir (associé au ritonavir). Méthotrexate : Une augmentation des concentrations de méthotrexate a été observée chez certains patients en cas d'administration concomitante de méthotrexate avec les IPP. Lors de l'administration de fortes doses de méthotrexate, un arrêt provisoire du traitement par Ésoméprazole peut être nécessaire. Tacrolimus : Une augmentation des concentrations sériques de tacrolimus a été observée lors d'une administration concomitante avec l'Ésoméprazole. Une surveillance renforcée des concentrations de tacrolimus ainsi que de la fonction rénale (clairance de la créatinine) doit être effectuée, et la posologie du tacrolimus doit être ajustée si nécessaire. Médicaments dont l'absorption est dépendante du pH : L'inhibition de l'acidité gastrique au cours du traitement avec l'Ésoméprazole et d'autres IPP pourrait diminuer ou augmenter l'absorption de médicaments si celle-ci est dépendante du pH gastrique. Comme avec les autres médicaments qui diminuent l'acidité intragastrique, l'absorption de certains médicaments, tels que le kétoconazole, l'itraconazole et l'erlotinib peut être diminuée alors que l'absorption de médicaments tels que la digoxine peut augmenter pendant le traitement par Ésoméprazole. Un traitement concomitant avec de l'oméprazole (20 mg par jour) et de la digoxine chez des sujets sains a augmenté la biodisponibilité de la digoxine de 10 % (jusqu'à 30 % chez deux des dix sujets). La toxicité de la digoxine a été rarement rapportée. Cependant une attention particulière doit être portée lorsque l'Ésoméprazole est donné à fortes doses chez des patients âgés. La surveillance thérapeutique de la digoxine doit donc être renforcée. Médicaments métabolisés par le CYP2C19 : L'Ésoméprazole inhibe le CYP2C19, principal enzyme de métabolisation de l'Ésoméprazole. De ce fait, lors d'une administration concomitante avec des médicaments métabolisés par le CYP2C19, tels que le diazépam, le citalopram, l'imipramine, la clomipramine, la phénytoïne, etc..., les concentrations plasmatiques de ces médicaments peuvent être augmentées et une réduction des doses peut être nécessaire. Ceci doit être particulièrement pris en compte lorsque l'Ésoméprazole est prescrit pour un traitement à la demande. Diazépam : Une administration concomitante de 30 mg d'Ésoméprazole entraîne une diminution de 45 % de la clairance du diazépam, métabolisé par le CYP2C19. Phénytoïne : L'administration concomitante de 40 mg d'Ésoméprazole conduit à une augmentation de 13 % des concentrations plasmatiques de phénytoïne chez les patients épileptiques. Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de la phénytoïne lors de la mise en œuvre ou à l'arrêt du traitement avec l'Ésoméprazole. Voriconazole : L'oméprazole (à la dose de 40 mg en une prise par jour) a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de voriconazole (un substrat du CYP2C19), avec Cmax et ASCr augmentés respectivement de 15 et 41 %. Cilostazol : Comme l'oméprazole, l'Ésoméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Dans une étude en cross over, l'oméprazole, administré à la dose de 40 mg à des sujets sains a augmenté la Cmax et l'ASC du cilostazol de 18% et 26% respectivement, et de l'un de ses métabolites actifs de 29% et 69% respectivement. Cisapride : Chez les volontaires sains, l'administration concomitante de 40 mg d'Ésoméprazole et de cisapride conduit à une augmentation de 32 % de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) et à une prolongation de 31 % de la demi-vie d'élimination (t1/2) sans augmentation significative du pic plasmatique du cisapride. La légère prolongation de l'espace QTc observée après administration du cisapride seul n'est pas majorée lors de l'administration concomitante du cisapride avec l'Ésoméprazole. Warfarine : Un essai clinique a montré que lors de l'administration de 40 mg d'Ésoméprazole chez les patients traités par warfarine, les temps de coagulation restent dans les valeurs normales. Cependant depuis la mise sur le marché, quelques cas d'élévation de l'INR cliniquement significatifs ont été rapportés lors d'un traitement concomitant. Une surveillance est recommandée à l'initiation et à la fin du traitement concomitant de l'Ésoméprazole avec la warfarine ou d'autres dérivés coumariniques. Clopidogrel : Les résultats d'études chez des sujets sains ont montré une interaction pharmacocinétique (PK)/ pharmacodynamique (PD) entre le clopidogrel (dose de charge de 300 mg/ dose de maintenance 75 mg par jour) et l'Ésoméprazole (40 mg/jour par voie orale), entraînant une diminution d'environ

40% de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel et une diminution d'environ 14% de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP). Dans une étude chez des sujets sains, une diminution de l'exposition d'environ 40% du métabolite actif du clopidogrel a été observée lors de la prise d'une association fixe d'ésoméprazole 20 mg et d'acide acétylsalicylique (AAS) 81 mg avec du clopidogrel en comparaison avec le clopidogrel seul. Cependant, les niveaux maximum d'inhibition de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) chez ces patients étaient identiques dans le groupe clopidogrel et le groupe clopidogrel + association fixe (ésoméprazole + acide acétylsalicylique). Des données contradictoires sur les conséquences cliniques d'une interaction PK/PD de l'ésoméprazole en termes d'événements cardiovasculaires majeurs ont été observées à partir d'études à la fois observationnelles et cliniques. Par mesure de précaution, une utilisation concomitante de clopidogrel doit être déconseillée.

Médicaments étudiés sans interaction cliniquement significative : Amoxicilline et quinidine : L'ésoméprazole n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'amoxicilline ou de la quinidine. Naproxène ou rofécoxib : Des études à court terme évaluant l'administration concomitante d'ésoméprazole avec du naproxène ou du rofécoxib n'ont pas montré d'interaction pharmacocinétique cliniquement significative. Effets des autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'ésoméprazole : Médicaments qui inhibent le CYP2C19 et/ou le CYP3A4 : L'ésoméprazole est métabolisé par le CYP2C19 et le CYP3A4. L'administration concomitante d'ésoméprazole avec un inhibiteur du CYP3A4, la clarithromycine (500 mg deux fois par jour) conduit à un doublement de l'aire sous la courbe (ASC) de l'ésoméprazole. L'administration concomitante d'ésoméprazole et d'un inhibiteur combiné du CYP2C19 et du CYP3A4, peut entraîner une augmentation de plus du double du C<sub>max</sub> et de l'ASC de l'ésoméprazole. Le voriconazole, inhibiteur des CYP2C19 et CYP3A4 a entraîné une augmentation de l'ASC de l'ésoméprazole de 280 %. Un ajustement systématique de la dose de l'ésoméprazole n'est pas nécessaire dans l'une ou l'autre de ces situations. Cependant, un ajustement de la dose doit être envisagé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, et si un traitement au long cours est indiqué. Médicaments qui induisent le CYP2C19 et/ou le CYP3A4 : Des médicaments connus pour induire le CYP2C19 ou le CYP3A4 ou les deux (comme la rifampicine et le millepertuis) peuvent conduire à une diminution des taux sériques d'ésoméprazole par augmentation du métabolisme de l'ésoméprazole. Population pédiatrique : Les études d'interactions ont uniquement été réalisées chez les adultes.

**FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT :** Grossesse : Les données cliniques lors de grossesses exposées à l'ésoméprazole sont insuffisantes. Les données issues d'études épidémiologiques sur un nombre élevé de grossesses exposées à l'ésoméprazole, mélange racémique, n'ont révélé aucun effet malformatif ni foetotoxique. Les études chez l'animal avec l'ésoméprazole n'ont révélé aucun effet direct ou indirect malformatif embryonnaire/foetal. Les études chez l'animal avec le mélange racémique n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects quant à la grossesse, l'accouchement ou le développement postnatal. L'ésoméprazole doit être prescrit avec précaution au cours de la grossesse. Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né dû à l'ésoméprazole. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. Allaitement : L'excrétion dans le lait maternel de l'ésoméprazole n'est pas connue. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'ésoméprazole chez le nouveau-né/nourrisson. L'ésoméprazole ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement. Fertilité : Des études conduites chez l'animal avec un mélange racémique d'ésoméprazole, administré par voie orale, n'indiquent pas d'effets sur la fertilité.

**EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES :** L'ésoméprazole a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que des étourdissements (peu fréquent) et une vision trouble (rare) ont été rapportés. Les patients affectés ne devraient pas conduire ou utiliser des machines.

**EFFETS INDÉSIRABLES :** Résumé du profil de sécurité : Maux de tête, douleur abdominale, diarrhées et nausées sont, entre autres, les réactions qui ont été le plus fréquemment rapportées dans les études cliniques (et également lors de son utilisation en post-commercialisation). De plus, le profil de sécurité est similaire pour les différentes formulations, les indications de traitement, les groupes d'âges et les populations de patients. Aucune réaction indésirable liée à la dose n'a été identifiée. Effets indésirables : Les effets indésirables suivants ont été rapportés ou suspectés au cours des essais cliniques de l'ésoméprazole et depuis sa mise sur le marché. Aucun des effets n'a été dose-dépendant. Affections hématologiques et du système lymphatique : Rare : Leucopénie, thrombocytopénie. Très rare : Agranulocytose, pancytopenie. Affections du système immunitaire : Rare : Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème, réaction/choc anaphylactique. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Peu fréquent : œdème périphérique. Rare : Hyponatrémie. Fréquence indéterminée : Hypomagnésémie, une hypomagnésémie sévère peut être associée à une hypocalcémie. Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie. Affections psychiatriques : Peu fréquent : Insomnie. Rare : Agitation, confusion, dépression. Très rare : Agressivité, hallucinations. Affections du système nerveux : Fréquent : Céphalées. Peu fréquent : Etourdissements, paresthésie, somnolence. Rare : Troubles du goût. Affections oculaires : Rare : Vision trouble. Affections de l'oreille et du labyrinthe : Peu fréquent : Vertiges. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Rare : Bronchospasme. Affections gastro-intestinales : Fréquent : Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées /vomissements. Peu fréquent : Sécheresse buccale. Rare : Stomatite et candidose gastro-intestinale. Fréquence indéterminée : Colite microscopique. Affections hépatobiliaires : Peu fréquent : Augmentation des enzymes hépatiques. Rare : Hépatite avec ou sans ictère. Très rare : Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère préexistante. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Peu fréquent : Dermatite, prurit, ictère. Rare : Alopecie, photosensibilisation. Très rare : Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell. Fréquence indéterminée : Lupus érythémateux cutané subaigu. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Peu fréquent : Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres. Rare : Arthralgies, myalgies. Très rare : Faiblesses musculaires. Affections du rein et des voies urinaires : Très rare : Néphrite interstitielle ; chez quelques patients une insuffisance rénale a été rapportée de façon concomitante. Affections des fonctions reproductives et du sein : Très rare : Gynécomastie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Malaise, augmentation de la sudation.

**SURDOSAGE :** À ce jour, l'expérience relative à un surdosage volontaire est très limitée. Les symptômes décrits lors d'une prise de 280 mg sont des symptômes gastro-intestinaux et des signes de fatigue. Des doses uniques de 80 mg par jour ont été bien tolérées. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu. L'ésoméprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques et donc n'est pas aisément dialysable. En cas de surdosage, le traitement sera symptomatique et visera à préserver les fonctions vitales.

**PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :** Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les troubles liés à l'acidité, inhibiteur de la pompe à protons. Code ATC : A02BC05. L'ésoméprazole est l'isomère S de l'oméprazole et diminue la sécrétion gastrique acide par un mécanisme d'action spécifiquement ciblé. C'est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons au niveau de la cellule pariétale. Les deux isomères R et S de l'oméprazole ont une activité pharmacodynamique similaire. Mécanisme d'action : L'ésoméprazole est une base faible. Il est concentré et converti en forme active dans l'environnement acide des canalicules sécrétoires des cellules pariétales, où il inhibe l'enzyme H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase (la pompe à protons), la sécrétion acide basale et la sécrétion acide stimulée. Effets pharmacodynamiques : Après une prise orale de 20 et 40 mg d'ésoméprazole, l'apparition de l'effet anti-sécrétoire survient dans un délai d'une heure. Après administrations répétées de 20 mg d'ésoméprazole en une prise par jour pendant 5 jours, le débit acide maximal obtenu après stimulation par la pentagastrine est réduit en moyenne de 90 % au 5<sup>ème</sup> jour, 6 à 7 heures après la prise. Après 5 jours de prises orales de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, un pH intragastrique supérieur à 4 était maintenu respectivement pendant en moyenne 13 et 17 heures sur 24 heures chez les patients ayant un reflux gastro-œsophagien symptomatique. Les pourcentages de patients dont le pH est > 4 pendant au moins 8, 12 et 16 heures sont respectivement de 76 %, 54 % et 24 % avec 20 mg d'ésoméprazole et de 97 %, 92 % et 56 % avec 40 mg d'ésoméprazole. En utilisant l'aire sous la courbe (ASC), comme paramètre reflétant la concentration plasmatique, une relation entre l'inhibition de

la sécrétion gastrique acide et l'aire sous la courbe (ASC) a été démontrée. La cicatrisation de l'œsophagite par reflux avec l'ésoméprazole 40 mg est obtenue chez environ 78 % des patients après 4 semaines de traitement et chez 93 % des patients après 8 semaines de traitement. Une semaine de traitement avec ésoméprazole 20 mg deux fois par jour associé à des antibiotiques appropriés, aboutit à une éradication d'*Helicobacter pylori* chez environ 90 % des patients. Après un traitement d'éradication d'une semaine, il n'est pas nécessaire de poursuivre une monothérapie par anti-sécrétoire pour obtenir la cicatrisation et la disparition des symptômes en cas d'ulcère duodénal non compliqué. Pendant le traitement par des médicaments anti-sécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réaction à la diminution de la sécrétion acide. De même, le taux de CgA augmente à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines. D'après des données publiées, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d'IPP. Une augmentation du nombre de cellules ECL en relation possible avec l'augmentation des concentrations sériques de la gastrine a été observée à la fois chez les enfants et les adultes traités au long cours avec l'ésoméprazole. Les résultats sont considérés comme n'ayant pas de signification clinique. Lors d'un traitement au long cours par les médicaments anti-sécrétoires, des kystes glandulaires gastriques ont été rapportés avec une fréquence légèrement augmentée. Ces modifications sont une conséquence physiologique d'une inhibition prononcée de la sécrétion acide : elles sont bénignes et apparaissent réversibles. La diminution de la sécrétion d'acide gastrique, quelle qu'en soit la cause notamment celle induite par les IPP augmente dans l'estomac la quantité de bactéries normalement présentes dans le tube digestif. Le traitement par les inhibiteurs de la pompe à protons, pourrait légèrement augmenter le risque d'infections gastro-intestinales dues à des germes tels que *Salmonella* et *Campylobacter* et possiblement dues au *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés. Efficacité clinique : Dans deux études versus ranitidine, utilisée comme comparateur actif, une meilleure efficacité avec ésoméprazole a été démontrée dans la cicatrisation des ulcères gastriques chez les patients traités par AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de COX-2. Dans deux études versus placebo, utilisé comme comparateur, une meilleure efficacité avec ésoméprazole a été démontrée dans la prévention des ulcères gastro-duodénaux chez les patients traités par AINS (âge > 60 ans et/ou antécédents d'ulcère), y compris les inhibiteurs sélectifs de COX-2. Population pédiatrique : Dans une étude réalisée dans une population pédiatrique (enfants âgés de moins de 1 an à 17 ans) atteints de RGO et recevant un traitement par IPP au long cours, 61% des enfants ont présenté des niveaux faibles d'hyperplasie des cellules ECL sans signification clinique connue et sans développement d'une gastrite atrophique ou de tumeurs carcinoïdes. Propriétés pharmacocinétiques : Absorption : L'ésoméprazole est instable en milieu acide. Il s'administre par voie orale sous forme de granules gastro-résistants. In vivo, la conversion en isomère R est négligeable. L'absorption de l'ésoméprazole est rapide, avec un pic plasmatique survenant environ 1 à 2 heures après la prise. La biodisponibilité absolue est de 64 % après administration unique de 40 mg et augmente à 89 % après administrations répétées d'une prise par jour. Les valeurs correspondantes pour 20 mg d'ésoméprazole sont 50 % et 68 % respectivement. La prise d'aliments retarde et diminue l'absorption de l'ésoméprazole bien que cela n'ait pas d'influence significative sur l'effet anti-sécrétoire de l'ésoméprazole. Distribution : Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre chez le sujet sain est d'environ 0,22 l/kg. La liaison de l'ésoméprazole aux protéines plasmatiques est de 97 %. Biotransformation : L'ésoméprazole est totalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP). La majeure partie de son métabolisme est dépendante de l'enzyme polymorphe CYP2C19, responsable de la formation des métabolites hydroxy et déméthyl de l'ésoméprazole. La partie restante est dépendante d'un autre isoenzyme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation de sulfone ésoméprazole, principal métabolite plasmatique. Elimination : Les paramètres ci-dessous reflètent principalement la pharmacocinétique chez les individus ayant un enzyme CYP2C19 fonctionnel ou métaboliseurs rapides. La clairance plasmatique totale est d'environ 17 l/h après une dose unique et d'environ 9 l/h après administrations répétées. La demi-vie plasmatique d'élimination est d'environ 1,3 heure après administrations répétées d'une prise par jour. L'ésoméprazole est éliminé totalement du plasma entre deux administrations sans tendance à l'accumulation lors d'une prise par jour. Les principaux métabolites de l'ésoméprazole n'ont pas d'effet sur la sécrétion gastrique acide. Environ 80 % d'une dose d'ésoméprazole administré par voie orale sont éliminés sous forme de métabolites dans les urines, le reste étant retrouvé dans les fèces. Moins de 1 % de la molécule mère est retrouvé dans les urines. Linéarité/non-linéarité : La pharmacocinétique de l'ésoméprazole a été étudiée pour des doses allant jusqu'à 40 mg deux fois par jour. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) augmente avec des administrations répétées d'ésoméprazole. Cette augmentation est dose-dépendante et résulte en une augmentation supérieure à la dose-proportionnalité de l'aire sous la courbe après administrations répétées. Cet effet temps-dépendant et dose-dépendant est dû à une diminution du métabolisme de premier passage et de la clairance systémique probablement causée par une inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'ésoméprazole et/ou son métabolite sulfone. Populations spécifiques : Métaboliseurs lents : Environ  $2,9 \pm 1,5$  % de la population sont déficients en enzyme CYP2C19 fonctionnel et sont appelés «métaboliseurs lents». Chez ces individus, le métabolisme de l'ésoméprazole est probablement catalysé principalement par le CYP3A4. Après administrations répétées d'une prise par jour de 40 mg d'ésoméprazole, la moyenne de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) est environ 100 % plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les sujets ayant un enzyme CYP2C19 fonctionnel (métaboliseurs rapides). Le pic plasmatique moyen est augmenté d'environ 60 %. Ces observations n'ont pas de conséquence sur la posologie de l'ésoméprazole. Genre : Après administration d'une dose unique de 40 mg d'ésoméprazole, la moyenne de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques est d'environ 30 % supérieure chez la femme comparativement à l'homme. Aucune différence entre les sexes n'a été observée après administrations répétées quotidiennes d'ésoméprazole. Ces observations n'ont pas de conséquence sur la posologie de l'ésoméprazole. Insuffisance hépatique : Le métabolisme de l'ésoméprazole des patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée peut être altéré. Le taux de métabolisation est diminué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, résultant en un doublement de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de l'ésoméprazole. Par conséquent, une dose maximale de 20 mg ne doit pas être dépassée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. L'ésoméprazole et ses principaux métabolites ne montrent pas de tendance à l'accumulation avec une seule prise par jour. Insuffisance rénale : Aucune étude n'a été réalisée chez les patients ayant une fonction rénale altérée. Comme le rein est responsable de l'élimination des métabolites de l'ésoméprazole mais pas de l'élimination de la molécule mère, le métabolisme de l'ésoméprazole n'est pas modifié chez les patients avec insuffisance rénale. Sujets âgés : Le métabolisme de l'ésoméprazole n'est pas significativement modifié chez le sujet âgé (71-80 ans). Population pédiatrique : Adolescents 12 - 18 ans : Après administration de doses répétées de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, l'exposition totale (ASC) et le temps d'atteinte des concentrations plasmatiques maximales ( $t_{max}$ ) chez les enfants de 12 à 18 ans sont similaires à ceux observés chez les adultes avec les deux doses d'ésoméprazole. **DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE** : Les études non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme, à partir des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité par administration répétée, de génotoxicité, potentiel carcinogène, de toxicité sur la reproduction et sur le développement. Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique détaillée ci-après : Les études de carcinogénèse chez le rat avec le mélange racémique ont montré une hyperplasie des cellules ECL gastriques et des tumeurs carcinoïdes. Chez le rat, ces modifications gastriques sont le résultat d'une hypergastrinémie prolongée et importante, secondaire à la réduction de la sécrétion gastrique acide et sont observées chez cet animal lors de traitement au long cours avec des inhibiteurs de la sécrétion acide. **CONDITIONS DE CONSERVATION** : A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste II.

# MESOPRAL<sup>®</sup>

Ésoméprazole 20mg



action Immédiate...

... efficacité Optimale



*Science & Santé*