

*Séminaire de Thérapeutique Générale*

*Module 11 – 2011-12*

*Faculté de Médecine Paris Descartes*

# Médicaments et foie

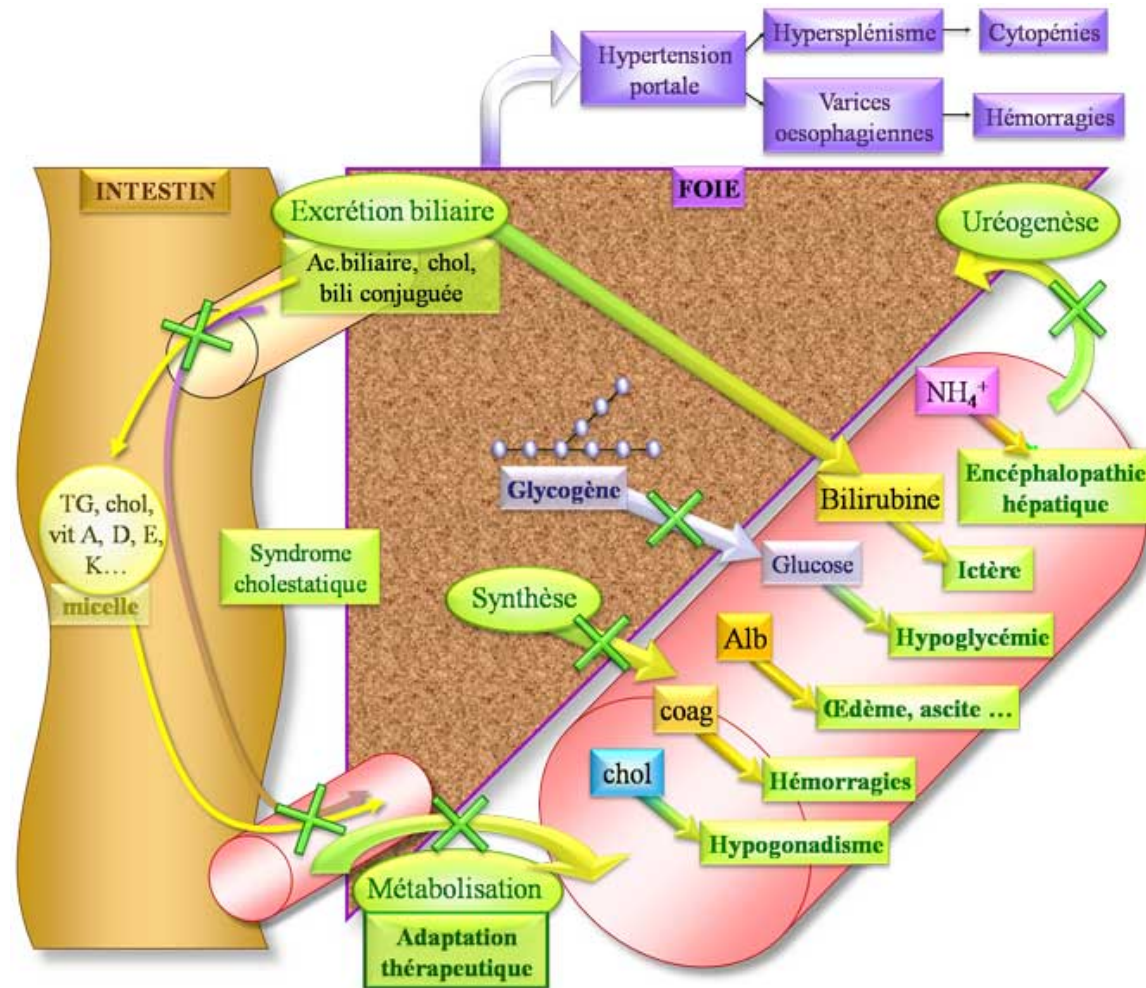
*Identifier les sujets à risque et en déduire les principes  
d'adaptation thérapeutique nécessaire*



**Alain Cariou**  
**Réanimation Cochin**



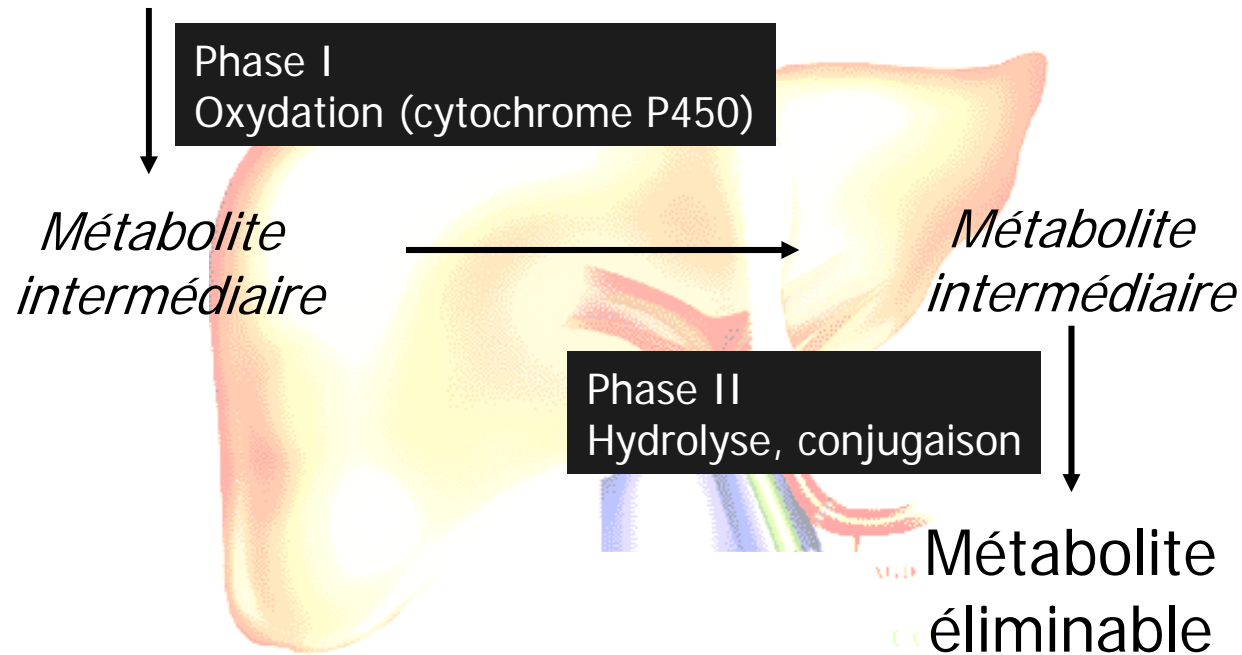
# Foie et médicament



# Interactions médicamenteuses et foie

## Attention aux inducteurs enzymatiques

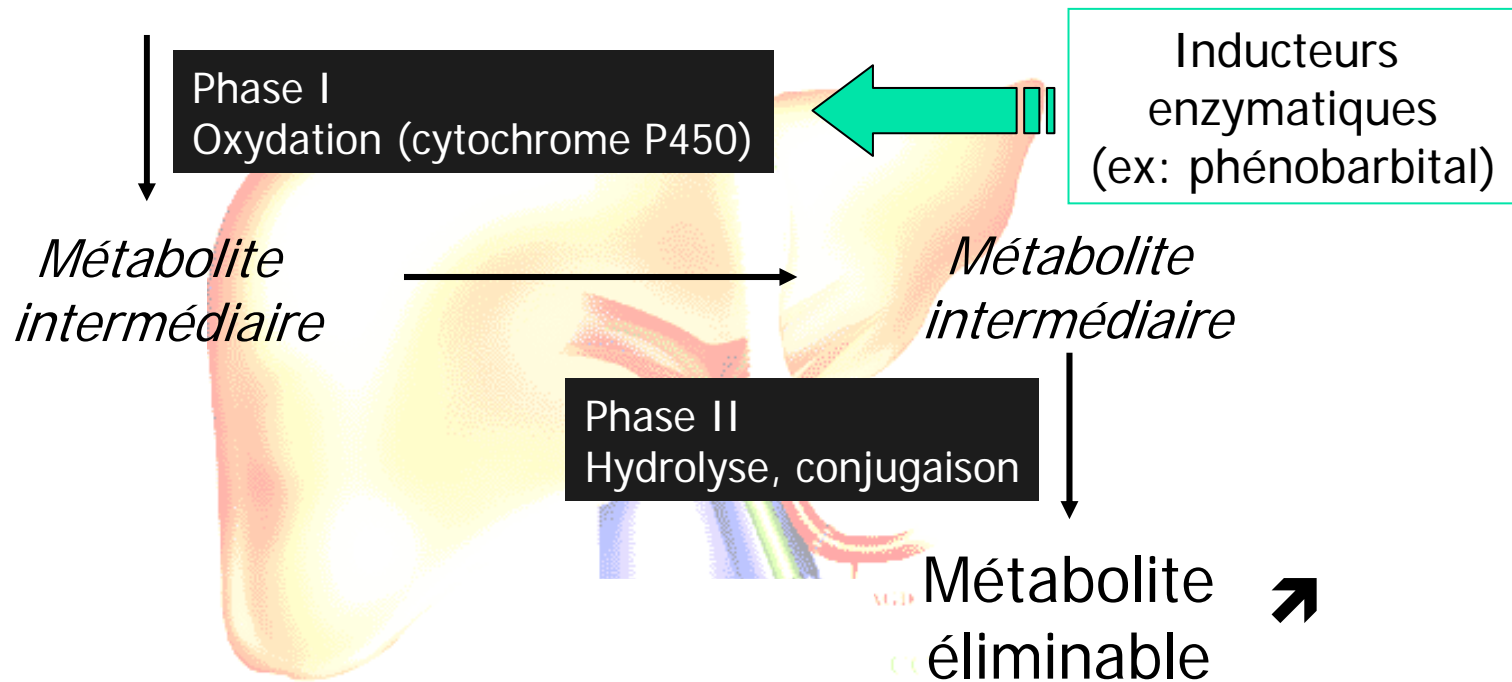
Médicament



# Interactions médicamenteuses et foie

## Attention aux inducteurs enzymatiques

Médicament ↘

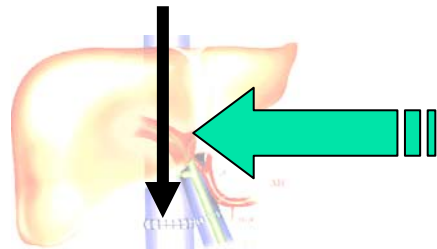


Conséquence habituelle = diminution d'efficacité du médicament

# Interactions médicamenteuses et foie

L'induction peut modifier le type de toxicité !

Isoniazide (INH) → Neurotoxicité ↘



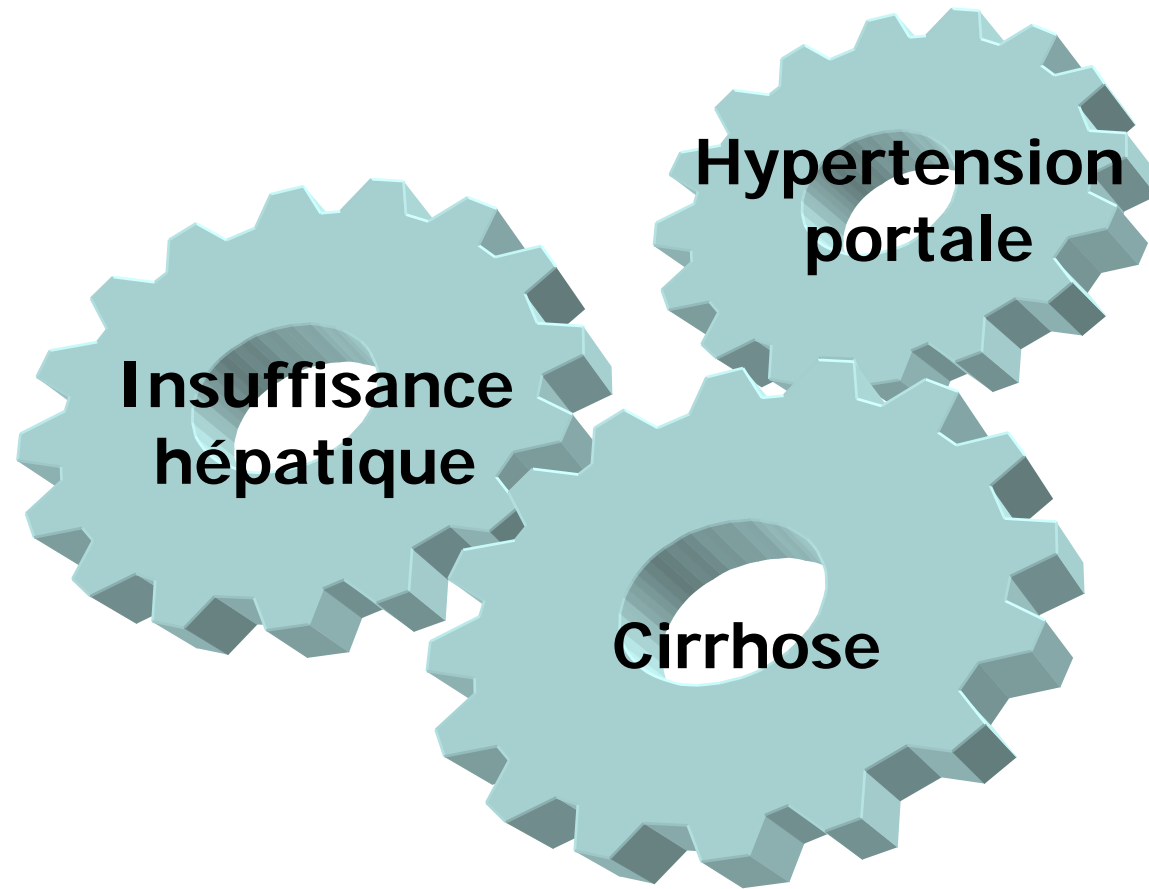
Induction enzymatique  
par la rifampicine

Acétyl INH → Hépatotoxicité ↗

Phénomène lent à apparaître ... et à disparaître (environ 3 semaines)

# Foie et médicament

## Rappels



# Modifications attendues

Réduction des capacités de transformation métabolique

Diminution de la liaison aux protéines plasmatiques

Augmentation du volume de distribution

Modifications de l'effet thérapeutique

Facteurs vasculaires

Foie et médicament

# Réduction des capacités de transformation métabolique



---

## Conséquences :

- diminution de posologie
- surveillance des taux plasmatiques
- attention aux effets secondaires



Foie et médicament

## Augmentation du volume de distribution

1. Augmentation de la volémie sanguine (secondaire à la vasodilatation splanchnique)
2. Troisième secteur, en cas d'ascite et/ou d'œdèmes volumineux
3. Hypoalbuminémie (réduisant la fraction de médicaments liés aux protéines dans le plasma), elle-même secondaire à l'insuffisance hépatique

*Exemple : diazépam et ampicilline*



Foie et médicament

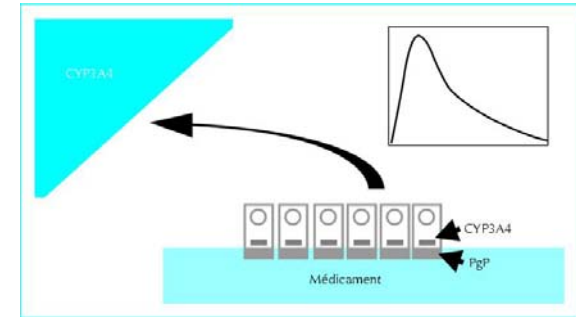
## Diminution de la liaison aux protéines plasmatiques

- Concerne en particulier l'albumine
- Hypoalbuminémie fréquemment associée aux cirrhoses graves
- Augmentation de la fraction libre des médicaments et d'une augmentation de leur clairance hépatique
- Effet contrebalancé par la diminution concomitante des capacités de métabolisme par les hépatocytes

**Conséquences :**  
**- Augmentation de la fraction libre**

Foie et médicament

## Effet de premier passage



1. Médicaments administrés par VO :
  - absorbés par le tube digestif
  - transportés par le flux sanguin portal vers le foie
  - en partie métabolisés
2. Si effet de premier passage important, les posologies administrées par VO doivent être supérieures à celles qui devraient être administrées par voie IV
3. Si réduction des capacités métaboliques des hépatocytes
  - atténuation de l'effet du premier passage
  - des médicaments administrés par VO à des posologies normales peuvent avoir plus rapidement des effets toxiques

## **Cirrhose**

1. dérivations portosystémiques (conséquences de l'hypertension portale)
2. anomalies de la microcirculation sinusoidale
3. diminution globale de la perfusion du parenchyme hépatique

## **Rôle important**

1. pour les médicaments à fraction d'extraction élevée
2. même s'il y a peu d'insuffisance hépatique associée

Foie et médicament

# Induction métabolique par l'alcool en cas de cirrhose alcoolique

## **Alcool :**

- inducteur enzymatique du CYP450
- diminue les réserves en glutathion

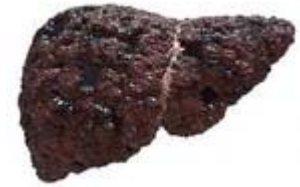
## **Effet fonction du type de métabolite produit :**

- intoxication alcoolique + médicament métabolisé en métabolite toxique par le CYP450 (paracétamol ou l'isoniazide) = augmentation quantité et toxicité
- intoxication alcoolique + médicament transformé en métabolite actif = accélération du métabolisme par le CYP450 et donc de son élimination = perte d'efficacité



Foie et médicament

# Cirrhose et hépatotoxicité des médicaments



## **Plusieurs mécanismes, parfois associés :**

- production de métabolites réactifs instables qui altèrent les composants de la cellule (hépatite toxique)
- développement d'une réaction immunitaire croisée entre certains métabolites des médicaments et des composants cellulaires (hépatite immunoallergique)
- altération spécifique du fonctionnement des mitochondries hépatocytaires

## **Médicaments hépatotoxiques CI au cours de la cirrhose car :**

- mécanismes de défense naturels (réduction glutathion intracellulaire, dénutrition, consommation excessive d'alcool)
- si nécrose hépatocytaire, capacités de régénération du parenchyme cirrhotique notablement diminuées

## **Lorsqu'ils sont absolument nécessaires :**

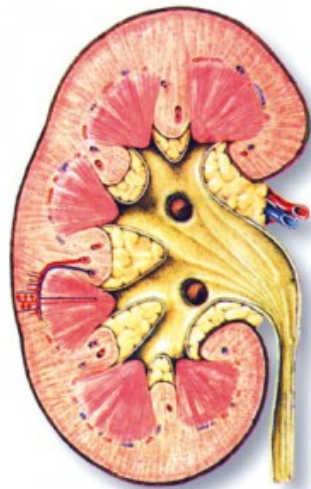
- grande prudence
- surveillance rapprochée des tests hépatiques doit être réalisée.

*Par exemple, posologie plus faible d'isoniazide (3 mg/kg/j)*

Foie et médicament

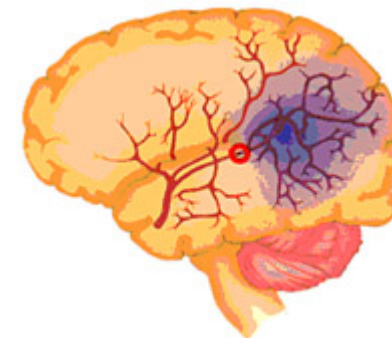
## Effets secondaires des médicaments favorisés par la cirrhose

Des effets secondaires neurologiques ou rénaux peuvent être observés avec des doses thérapeutiques de médicaments, en raison d'une susceptibilité particulière des cirrhotiques



# Cirrhose et médicament

## Encéphalopathie hépatique



**Tableau I. – Pharmacocinétique des médicaments à tropisme cérébral et cirrhose.**

	Clairance plasmatique	Demi-vie	Référence
Antidépresseurs :			
- amitriptyline	diminuée	?	16
Anticonvulsivants :			
- dépakine	inchangée	augmentée (55 %)	17, 18
- phénobarbital			
Benzodiazépines :			
- diazépam	diminuée (50 %)	augmentée (130 %)	19, 20
- midazolam	diminuée (35 %)	augmentée (25-100 %)	
Analgésiques :			
- dextropropoxyphène	diminuée (35-40 %)	?	21
- morphine	inchangée	inchangée	22
- méthadone	?	↑ 90 %	23



Cirrhose et médicament

# Encéphalopathie hépatique



**Sédatifs et cirrhose = risque d'encéphalopathie car :**

- altérations pharmacocinétiques ( $\frac{1}{2}$  vie allongée)
- sensibilité + élevée de l'encéphale (ex: morphine et oxazépan)

## **Facteurs favorisants**

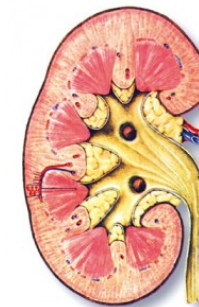
- shunts portocaves
- insuffisance hépatocellulaire grave
- antécédent d'encéphalopathie hépatique

## **Règles :**

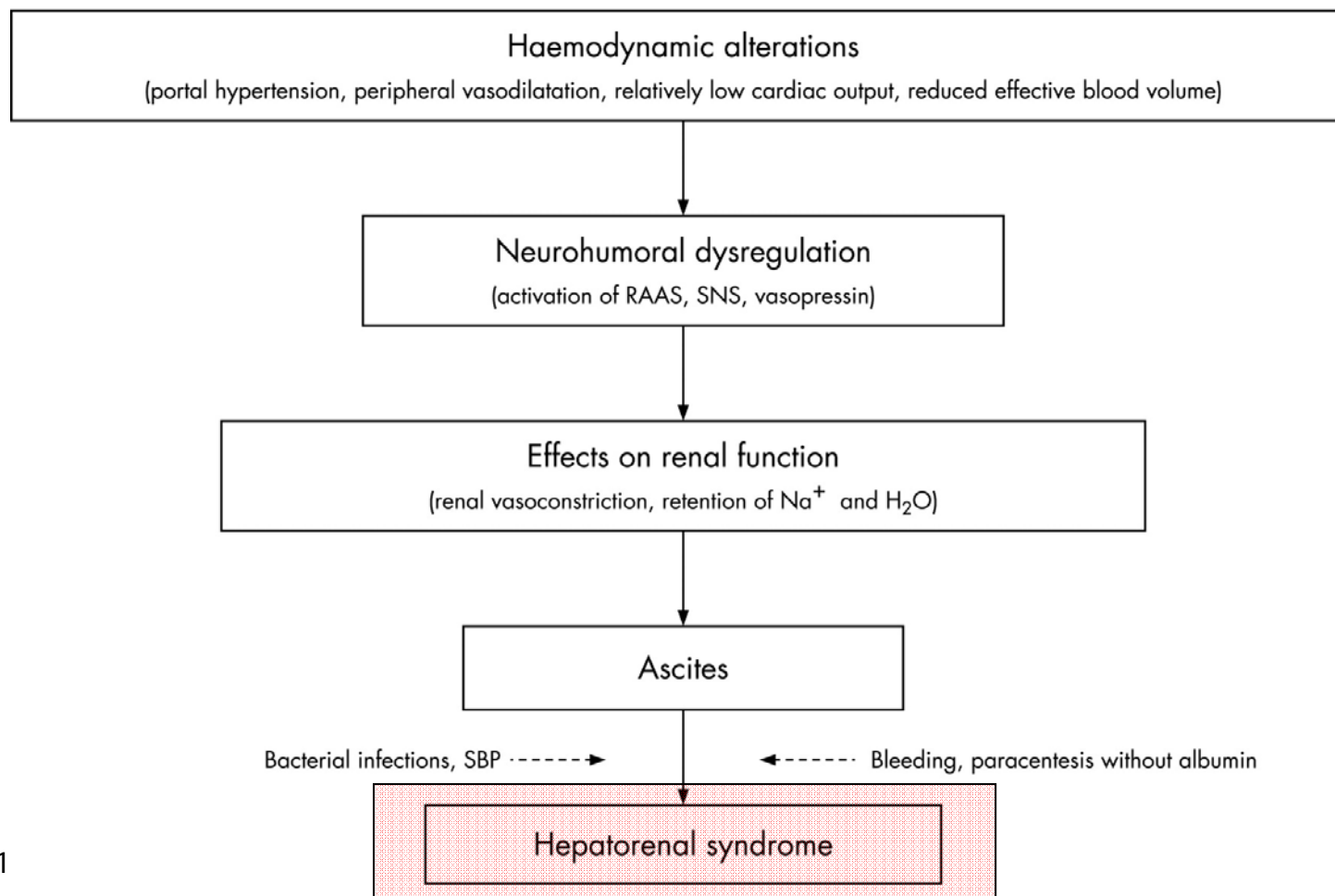
- dosages plasmatiques rapprochés des antiépileptiques
- doses plus faibles de produits anesthésiques
- proscrire les anxiolytiques et les hypnotiques
- prescrire avec prudence les analgésiques centraux
- préférer les molécules directement conjuguées (oxazépan, lorazépan) aux molécules métabolisées par la voie oxydative, éliminées plus lentement (diazépan ou clotiazépan)

# Cirrhose et médicament

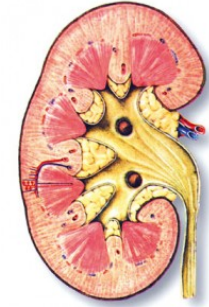
## Insuffisance rénale



### Pathogenetic mechanisms of hepatorenal syndrome



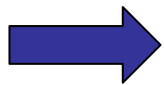
Cirrhose et médicament  
**Insuffisance rénale**



## 1. Syndrome hépato-rénal

## 2. Lésions organiques fréquentes

- néphropathies à IgA (cirrhoses alcooliques)
- cryoglobulinémies (hépatite C)
- néphropathies diabétiques



## **Facteur de risque de néphrotoxicité pour de nombreux médicaments :**

- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- aminosides
- solutés de remplissage à base d'amidons
- produits de contraste iodés



# Effets indésirables des médicaments :

## Thérapeutiques et insuffisance hépatocellulaire

---

### **Hépatopathie grave**

- Contre-indication quasi-systématique pour la plupart des médicaments
- Deux problèmes :
  - Quels sont les médicaments réellement contre-indiqués ?
  - Où commence l'insuffisance hépatocellulaire ?

**En pratique :**

- Hypertension portale
- Insuffisance hépato-cellulaire

# Médicaments et cirrhose :

## Classification de Child Pugh

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	Absente	Confusion	Coma
Ascite	Absente	Discrète	Modérée
Bilirubine (mcm/l)	< 35	35-50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28-35	< 28
Tx de Prothrombine (%)	> 70	45-70	< 45

**Classe A : 5 à 6**

**Classe B : 7 à 9**

**Classe C : 10 à 15**



## Dans la pratique

---

**Si cirrhose ou hépatite aiguë grave (TP < 50%) :**

- Stopper tous les traitements non vitaux
- Eviter les psychotropes + + + (encéphalopathie hépatique)

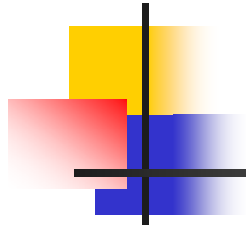


# Médicaments et tumeurs bénignes du foie

---

## **Tumeurs bénignes du foie**

- Très fréquentes dans la population générale (prévalence d'environ 10% dans la population générale)
- Angiomes (3%), kystes biliaires (3%), hyperplasie nodulaire focale (1%), adénomes et adénomatose (plus rares)
- Seule contre-indication : oestrogènes, androgènes et stéroïdes anabolisants chez les personnes porteuses d'un adénome ou d'une adénomatose hépatique

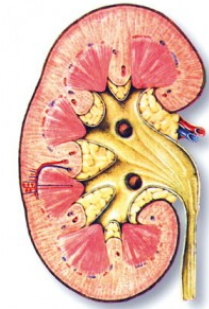


# En pratique courante chez les cirrhotiques



## En pratique courante chez les cirrhotiques

# Diurétiques

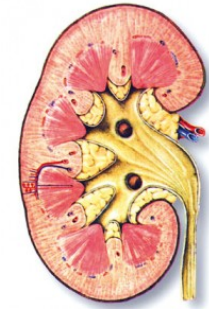


### **Spironolactone**

- diurétique de référence (ascite et oedèmes)
- dose efficace dépendante en théorie des taux plasmatiques d'aldostérone : pour une même efficacité, les doses doivent être augmentées chez les malades ayant des taux d'aldostérone très élevés
- posologies allant de 50 à 300 mg/j
- doit être utilisée avec précaution en cas d'élévation significative de la créatinine ( $> 130 \mu\text{mol/L}$ ) : risque d'aggravation
- chez les malades avec créatininémie normale, surveillance attentive car risque d'insuffisance rénale secondaire à une hypovolémie
- activité antiandrogénique : gynécomastie et impuissance

En pratique courante chez les cirrhotiques

## Diurétiques



### **Diurétiques de l'anse (furosémide)**

- Efficacité plus faible que celle de la spironolactone chez les cirrhotiques
- Utilisables en cas d'insuffisance rénale
- Risques : hyponatrémies et surtout hypokaliémies sévères

### **Association furosémide + spironolactone**

- Permet d'augmenter l'effet natriurétique en réduisant le risque d'hypokaliémie
- Posologies recommandées 150 mg/j pour la spironolactone et de 40 mg/j pour le furosémide en augmentant progressivement les doses
- En l'absence d'efficacité, on peut augmenter la posologie jusqu'à 400 mg/j pour la spironolactone et 160 mg/j pour le furosémide
- Au-delà, résistance « vraie » aux diurétiques



# Médicaments et cirrhose : Attention aux situations d'hypovolémie

---

## **Hypovolémie = danger**

- Baisse du débit sanguin hépatique
- Aggravation de l'insuffisance hépatocellulaire
- Risque d'insuffisance rénale associée
- Prendre en compte toute élévation (même minime) de l'urée et de la créatinine

En pratique courante chez les cirrhotiques

# Antidiabétiques oraux (ADO)



## 1. Biguanides

- contre-indiqués (risque élevé d'acidose lactique)

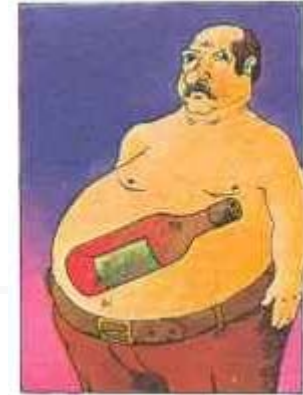
## 2. Sulfamides hypoglycémiants :

- sont majoritairement éliminés par biotransformation hépatique
- peuvent éventuellement être utilisés, en favorisant ceux qui ont une absorption rapide et une demi-vie courte tels que le glipizide
- utilisation doit donc être prudente (débuter à la dose la plus faible avec une augmentation progressive par paliers)
- risque = hypoglycémies induites et épisodes d'encéphalopathie

## 3. Insulinothérapie débutée en cas d'insuffisance ou d'intolérance des ADO et des mesures diététiques

## En pratique courante chez les cirrhotiques

# Antibiotiques



### **Infections bactériennes :**

- fréquentes au cours de la cirrhose
- sites d'infection habituels (urines, poumons) et inhabituels (ascite)
- germes usuels : entérobactéries (*Escherichia coli*, klebsielles, et pyocyanique) et cocci Gram<sup>+</sup> (staphylocoque et entérocoque)

### **Éléments décisionnels utiles :**

- site de l'infection
- contage communautaire ou hospitalier
- écologie du lieu de contage
- gravité de la cirrhose
- néphrotoxicité du ou des médicaments envisagés

En pratique courante chez les cirrhotiques

## Antibiotiques

### **Antibiotiques de référence = $\beta$ -lactamines**

- efficacité régulière sur les germes habituels
- bonne diffusion dans les sites les + fréquents
- bonne tolérance, en particulier hépatique et rénale

### **Fluoroquinolones**

- élimination essentiellement rénale
- pas d'ajustement des doses (ciprofloxacine et ofloxacine)

### **Aminosides**

- à éviter, voire à proscrire
- même si les concentr. sont dans la marge thérapeutique

### **Vancomycine**

- adapter la posologie à la fonction rénale
- dosages réguliers

## SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Prise en charge des principales complications  
chez les malades atteints de cirrhose

Septembre 2007

Tableau 2. Différentes antibiothérapies recommandées face à une ILA.

Antibiothérapie	Posologie (par jour)	Voie d'administration Initiale	Durée du traitement
<b>Première intention</b>			
Céfotaxime	1 g x 4	Intraveineuse	5 jours
Amoxicilline-acide clavulanique	1 g / 125 mg x 3	Intraveineuse <sup>(a)</sup>	7 jours
<b>Autres traitements possibles</b>			
Ofloxacine	400 mg x 2	Per os <sup>(b)</sup>	7 jours
Ciprofloxacine	200 mg x 2	Intraveineuse <sup>(a)</sup>	7 jours

- Réaliser une perfusion d'albumine humaine à 20 % à la dose de 1,5 g/kg le 1<sup>er</sup> jour et 1 g/kg le 3<sup>ème</sup> jour
- Éviter l'emploi d'aminosides
- Vérifier l'efficacité du traitement par la survenue d'une diminution d'au moins 50 % du taux de polynucléaires neutrophiles dans l'ascite après 48 heures
- Discuter l'indication d'une transplantation hépatique
- Prolonger au long cours l'antibioprophylaxie par norfloxacine (400 mg/jour *per os*) tant que persiste le risque de récurrence d'ILA (notamment en cas de persistance de l'ascite)

En pratique courante chez les cirrhotiques

## Antalgiques

### **Paracétamol**

- peut être utilisé chez le cirrhotique
- doses faibles (max 4 g/j)
- éviter jeune et/ou association à d'autres inducteurs des cytochromes P450 (alcool)

### **Acide acétylsalicylique**

- doit être évité (hémorragies digestives)

### **AINS**

- doivent être évités (insuffisance rénale aiguë)

### **Codéine et morphine et autres**

- sédation excessive, notamment en cas d'antécédent d'encéphalopathie. Il convient d'éviter les traitements à demi-vie longue
- dextropropoxyphène = premier passage important



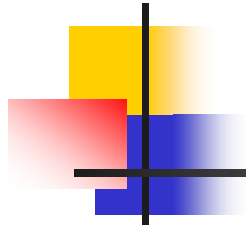


En pratique courante chez les cirrhotiques

## Benzodiazépines

---

1. Sensibilité cérébrale accrue aux effets sédatifs
2. A proscrire en cas d'insuffisance hépatique sévère et/ou d'antécédent d'encéphalopathie
3. Prescription possible :
  - seulement si cirrhose compensée et en l'absence de volumineux shunts porto-systémiques spontanés
  - préférer les molécules directement conjuguées telle que l'oxazépam et à demi-vie brève
  - éviter les molécules à durée d'action prolongée (diazépam)
  - prévenir les patients et leur entourage des risques et des symptômes prédictifs d'encéphalopathie



# Points importants



# Foie et prescription médicamenteuse :

Altérations pharmacologiques en cas d'hépatopathie grave

---

## Altérations pharmacocinétiques nombreuses

- En rapport avec 2 mécanismes :
  - Insuffisance hépato-cellulaire
  - Diminution du débit sanguin hépatique  
→ Diminution de clairance hépatique
- Justifie certaines adaptations posologiques
  - Espacement des prises de propranolol (Avlocardyl™) pour la prévention de la rupture de VO chez le cirrhotique (2 prises par jour)

**Risque = surdosage**



# Foie et prescription médicamenteuse :

Altérations pharmacologiques en cas d'hépatopathie grave

---

## **Altérations pharmacodynamiques plus rares**

- Diminution d'efficacité des diurétiques de l'anse (résistance au furosémide)
- Diminution de l'efficacité des drogues vasoconstrictrices chez le cirrhotique

**Conséquences cliniques limitées**



# Points importants

---

1. Foie = rôle primordial dans la transformation métabolique des médicaments et dans leur élimination
2. Le métabolisme de la plupart des médicaments est ralenti en cas de cirrhose
3. Hépatopathie peu sévère : pas de CI si traitement justifié
4. Toute insuffisance hépatocellulaire, quelle qu'en soit la cause, impose des précautions :
  1. Grande susceptibilité aux effets secondaires
  2. Baisse du métabolisme hépatique (surdosage)
5. Foie = site d'interactions médicamenteuses métaboliques



# Points importants

---

1. Il n'existe pas de test fiable permettant d'évaluer la capacité d'un malade donné à métaboliser un médicament donné compte tenu du degré de sévérité de la cirrhose. En pratique, la valeur des facteurs de coagulation reste le principal marqueur du degré d'insuffisance hépatique.
2. L'administration de médicaments sédatifs doit être particulièrement prudente en raison du risque d'encéphalopathie (même en l'absence d'insuffisance hépatique marquée).
3. Les médicaments potentiellement hépatotoxiques doivent être proscrits en dehors d'une nécessité absolue.
4. Les médicaments potentiellement néphrotoxiques doivent également être proscrits en raison de la précarité de la fonction rénale des cirrhotiques.