

Université de Ferhat abbas ,setif1

Faculté de Médecine

Module: thérapeutique

**Titre du cours : principes thérapeutiques au
cours de l'insuffisance hépatique**

Enseignant : Dr N/ ZIGHMI

Date : 15 /03 /2020

INTRODUCTION

- Le foie exerce un rôle central dans le métabolisme et l'élimination des médicaments.
- De ce fait, l'insuffisance hépatocellulaire s'accompagne de conséquences pharmacologiques dont l'intensité varie avec la nature et la gravité de l'hépatopathie sous-jacente.
- la prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de cirrhose et/ou d'une insuffisance hépatique aiguë nécessite la prise en considération des altérations physiologiques spécifiquement induites par la défaillance hépatique

METABOLISME DES MEDICAMENTS

- En situation physiologique, trois facteurs indépendants interviennent dans la clairance hépatique (Cl_h) des médicaments
 - 1) l'efficacité des systèmes enzymatiques hépatiques ou clairance intrinsèque (Cl_{int}) ;
 - 2) le débit sanguin hépatique (Q_h) ; et
 - 3) la proportion du médicament non liée aux protéines plasmatiques ou fraction libre (f_l).
- La mise en équation de ces facteurs définit la clairance hépatique

Métabolisme hépatique des médicaments

1ère étape:

Extraction hépatique des médicaments

dépend de plusieurs facteurs :

1) Effet de premier passage hépatique

Lorsque le médicament a une forte affinité pour l'hépatocyte et les enzymes hépatiques, une fraction de la dose absorbée par voie orale est captée lors du premier passage dans le sang porte, c'est-à-dire avant même d'atteindre la circulation générale.

Lorsque l'extraction est totale ou presque totale, cette substance n'apparaît pas ou presque pas dans la circulation générale. C'est l'effet de premier passage hépatique que la voie d'administration intraveineuse permet de limiter

2) Flux sanguin hépatique

Le foie élimine la totalité du substrat apporté par le flux sanguin hépatique dans le cas des médicaments à haut coefficient d'extraction hépatique .

De ce fait,

la clairance hépatique des médicaments est altérée par la modification du flux sanguin hépatique, lors de pathologies cardiaques associées à un bas débit sanguin systémique, par exemple

3) Fixation protéique

De nombreux médicaments soumis au métabolisme hépatique et/ou à l'élimination hépatobiliaire sont initialement fortement liés aux protéines plasmatiques.

- les deux principales protéines responsables de la fixation des médicaments sont l'albumine et l'1-glycoprotéine acide (orosomucoïde).
- Ces deux protéines sont synthétisées par le foie
- L'albumine, majoritaire, fixe les médicaments acides alors que l'orosomucoïde, moins concentrée dans le plasma, fixe préférentiellement les substances basiques.
- En cas d'altération des fonctions hépatiques (hypoalbuminémie au cours de la cirrhose) une diminution de la fixation protéique peut être à l'origine d'une augmentation de la fraction libre des médicaments et d'une augmentation du volume de distribution de ces derniers

2 ème étape

Métabolisation hépatique des médicaments

-Après extraction hépatique, le métabolisme hépatique des médicaments peut être considéré comme un processus de **détoxification** puisqu'il transforme un composé actif en un métabolite inactif .

Il permet la transformation de ces composants lipophiles en composés hydrophiles qu'il devient possible d'éliminer (excrétion biliaire ou rénale)

-La plupart des molécules subissent une double réaction de détoxification

➤ la première phase

dite réaction de phase I est le fait du cytochrome P450 (CYP450).

Ce système enzymatique est à l'origine de réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse .

- Sur le plan génétique, les capacités individuelles du métabolisme hépatique diffèrent. On parle ainsi de sujet « métaboliseur lent » ou de « métaboliseur rapide »
- Par exemple, la codéine est transformée dans le foie en morphine avant d'agir. Or environ 7 % des sujets d'Europe de l'Ouest et plus de 15 % des sujets d'origine asiatique, dits « métaboliseurs lents », ne bénéficieront pas ou très peu de l'effet analgésique de la codéine

➤ La 2ème phase

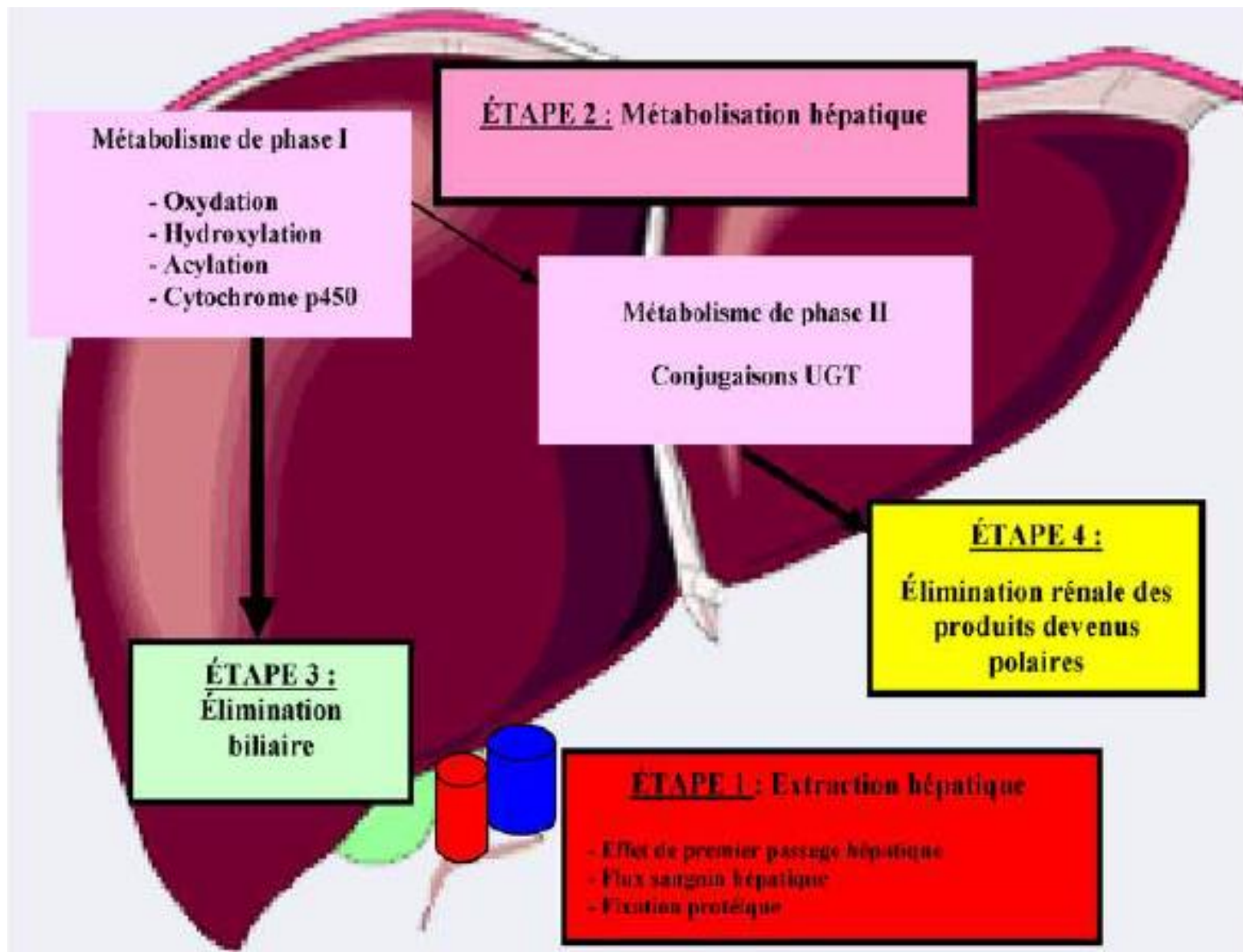
suite à la première transformation de phase I, la plupart des composés subissent une réaction de phase II.

- deuxième réaction qui consiste à attacher un radical polaire à cette nouvelle molécule afin de permettre l'élimination rénale de ces composés. Il s'agit des réactions de glycuco-sulfoconjugaison.

3ème étape

Excrétion biliaire des médicaments

Après extraction et métabolisation hépatique, les xénobiotiques ou leurs métabolites peuvent être excrétés dans la bile selon le processus de réabsorption biliaire en vue d'une élimination fécale, ou retourner dans la circulation générale au cours d'un processus appelé efflux sinusoidal



EN PRATIQUE

- la mesure de la clairance hépatique des médicaments — résultante de l'extraction, puis de la métabolisation hépatique et de la clairance biliaire — est difficile à mettre en pratique, car elle nécessite la mesure des concentrations de médicaments dans la veine porte et les veines hépatiques ainsi que dans la bile .
- À ce jour, à la différence de la clairance rénale, la clairance hépatique ne peut donc pas être mise en pratique au quotidien

Conséquences pharmacologiques de l'insuffisance hépatocellulaire

- Une insuffisance hépatique sévère perturbe la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de nombreux médicaments
- chez l'homme. Des travaux expérimentaux ont détaillé les conséquences pharmacologiques de l'insuffisance hépatocellulaire justifiant une adaptation des posologies prescrites dans ce contexte pathologique

Tableau 1 Conséquences pharmacologiques de l'insuffisance hépatocellulaire.

Modifications pharmacocinétiques

Rétention hydrosodée : augmentation du volume de distribution

Diminution de la synthèse protéique : diminution de la fraction liée aux protéines

Diminution du débit sanguin hépatique fonctionnel : diminution de la clairance

Diminution de l'activité enzymatique hépatique : diminution de la clairance

Cholestase : augmentation de la demi-vie d'élimination

Insuffisance rénale associée : augmentation de la demi-vie d'élimination

Modifications pharmacodynamiques

Sensibilité accrue aux effets centraux de la morphine

Sensibilité aux AINS

**Recommandations pratiques pour
l'adaptation des posologies
médicamenteuses en cas
d'insuffisance hépatocellulaire**

➤ Choisir le médicament

-Déterminer l'importance thérapeutique du médicament

-A moins d'effets secondaires

• Contre indiqués en cas de cirrhose sévère:

Psychotropes, AINS, aspirine ,aminosides, AVK, IEC,tétracyclines,antiretroviraux

➤ Evaluer la clairance hépatique

- A ce jour, il n'existe malheureusement aucun paramètre biologique ou clinique évaluant le degré d'insuffisance hépatocellulaire qui soit corrélé à la clairance hépatique des médicaments.
- De ce fait, il n'existe pas de règle générale pour l'adaptation de la posologie en cas d'insuffisance hépatique et il faut tenir compte de chaque cas particulier.

En pratique

-L'évaluation de la fonction hépatique peut être réalisée par l'utilisation de paramètres clinicobiologiques usuels

➤ Sur le plan clinique

- recherche de signes évocateurs de cirrhose avec insuffisance hépatocellulaire (ictère, gynécomastie, angiomes stellaires...)

-Signes d'encephalopathie hépatique

➤ sur le plan biologique

- les mesures du taux de prothrombine et du facteur V permettent d'évaluer les capacités de synthèse hépatique des facteurs de la coagulation.
- l'évaluation de la synthèse protéique hépatique comprendra la mesure de l'albuminémie
- L'élévation des transaminases est le témoin d'une cytolysse hépatique associée aux lésions de nécrose hépatocytaire.
- L'élévation des enzymes de « cholestase » et de la bilirubine conjuguée témoigne d'un obstacle à l'élimination biliaire ou d'un dysfonctionnement des transporteurs biliaires

Evaluation de l'insuffisance hepatocellulaire en cas de cirrhose

Score de CHILD-PUGH

Paramètres	1 POINT	2POINTS	3POINTS
Encéphalopathie	ABSENTE	CONFUSION	COMA
ASCITE	ABSENTE	MINIME	IMPORTANTE
BILIRUBINE TOTALE μmol	<35	35 -50	>50
Albumine g/l	>35	28-35	<28
TP %	>50	40-50	<40

A 5-6

B 7-9

C 10-15

- La recherche d'une insuffisance rénale associée à l'insuffisance hépatocellulaire est indispensable
- Toutefois, la fonction rénale des patients cirrhotiques est difficile à évaluer. Son altération est fréquemment sous-estimée
- la synthèse de l'urée et la masse musculaire étant réduites en cas d'insuffisance hépatique chronique.

La filtration glomérulaire peut être très diminuée avec une créatininémie normale et le calcul de la clairance de la créatinine surestime le débit de filtration glomérulaire .

-Les médicaments à élimination rénale doivent donc aussi être adaptés en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

➤ Au total

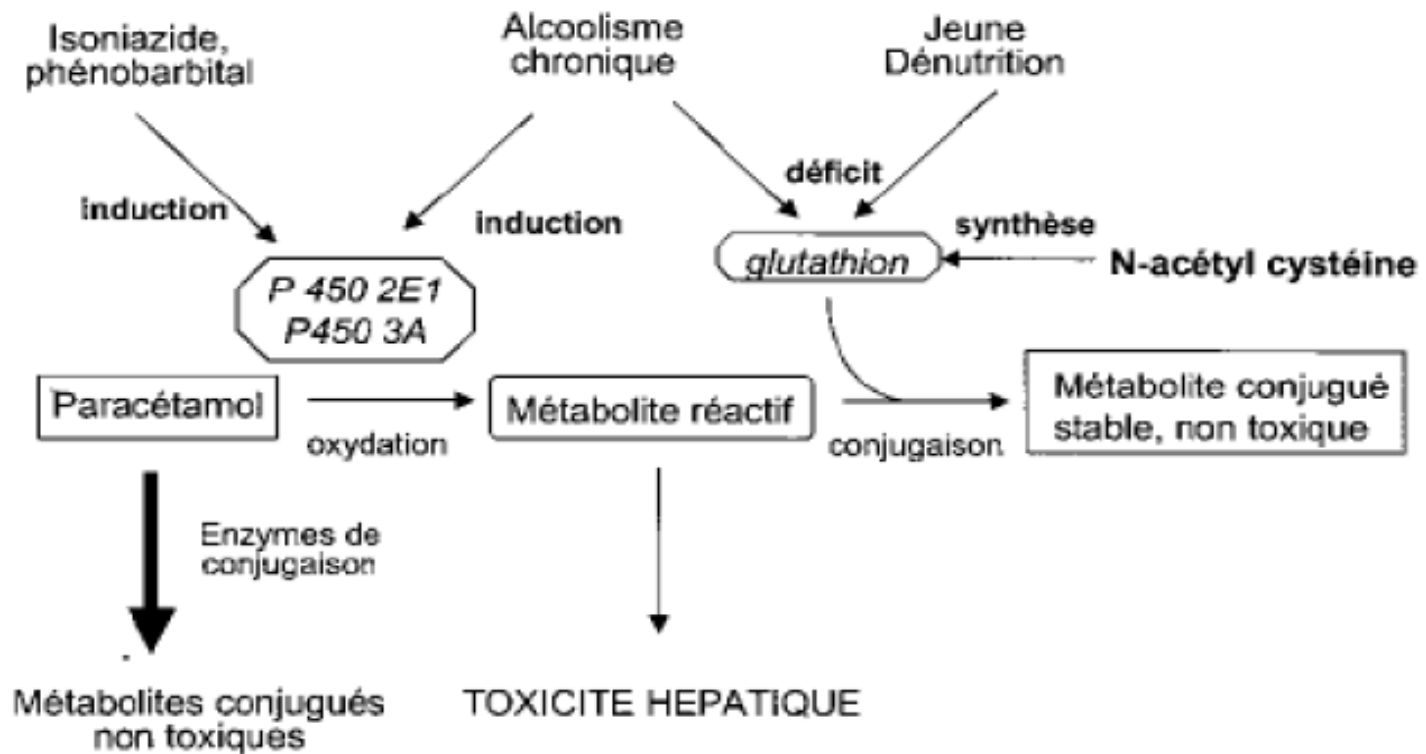
les facteurs de risque majeurs de la survenue d'effets secondaires liés à la prescription médicamenteuse en cas de cirrhose et/ou d'insuffisance hépatocellulaire sont :

- un score de Child-Pugh élevé, une créatininémie élevée, l'existence d'une augmentation des transaminases , sepsis évolutif

- Dans cette situation, il convient alors de proscrire l'utilisation de certains médicaments et d'adapter les posologies des thérapeutiques prescrites.

**Règles de prescription des
médicaments les plus fréquemment
utilisés chez le cirrhotique**

paracétamol



Métabolisme du paracétamol

paracétamol

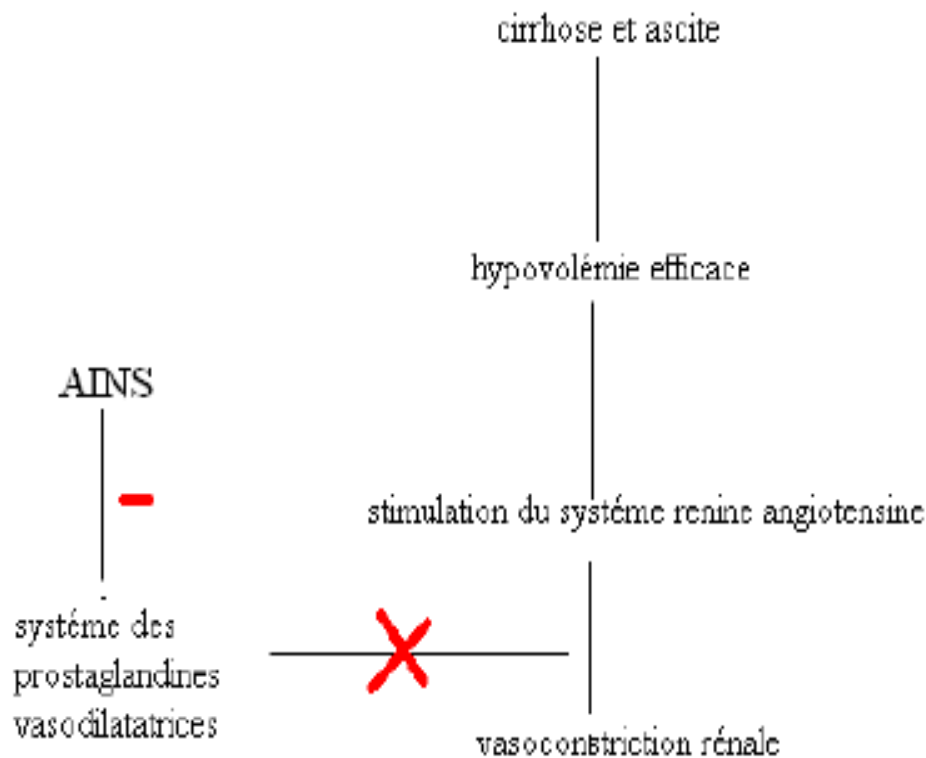
- Chez le patient adulte, en cas d'insuffisance hépatocellulaire, de malnutrition ou d'alcoolisme chronique, la dose maximale journalière ne doit pas dépasser 3g

Aspirine

- Hyperamoniemie : encéphalopathie
- Risque hémorragique

**Contre indiqué si cirrhose
décompensée**

AINS



Néphrotoxicité

hépatotoxicité

**Risque
hémorragique**

Contre indiqués en cas de cirrhose décompensée

Morphine

➤ Cirrhose compensée

- mêmes conséquences sur foie sain

➤ Insuffisance hépatocellulaire

- Effet prolongé

- Majoration des effets centraux : EH

- espacer les intervalles de reinjection

 - 1,5 à 2 fois le rythme usuel

Benzodiazépines

Sensibilité cérébrale accrue aux effets sédatifs des benzodiazépines + altération de son métabolisme: encéphalopathie hépatique

-Cirrhose décompensée : contre indiqués

-Cirrhose compensée :

Préférer les produits à demi vie courte
(oxazepam, lorazepam)

Antibiotiques

-Beta-lactamines

Bonne tolérance hépatique et rénale

-Amoxicilline-acide clavulanique

Possible à dose usuelle

- Aminosides : proscrits (toxicité rénale)

Les antidiabétiques oraux

-Les biguanides sont contre indiqués
(acidose lactique)

-Les sulfamides hypoglycemiant :possible

Préférer ceux à demi vie courte tel que glipizide

Débuter le traitement à la dose la plus faible

Si insuffisance HC ou cirrhose B ,C :

insuline

Contraceptifs oraux

TABLEAU 3. POSSIBILITÉ D'UTILISATION DES DIFFÉRENTES MÉTHODES CONTRACEPTIVES EN FONCTION DES SITUATIONS À RISQUE LES PLUS FRÉQUENTES.

Situations à risque pathologique	Contraception orale combinée COC	Timbres et anneaux vaginaux (OP)	Contraception orale μ -progestative	Macroprogestatifs	Implants Etonorgestrel	Progestatifs injectables	DIU au cuivre	DIU imprégné lévonorgestrel	Stérilisation Féminine	Spermicides	Préservatifs	Autres méthodes barrières (capes, diaphragme)	Méthodes naturelles
• Non insulinodépendant	+	+	+	+	+	+	++	+	SC	++	++	++	++
• insulinodépendant	+	+	+	+	+	+	++	+	SC	++	++	++	++
- pathologie vasculaire (néphropathie, rétinopathie, neuropathie)	--	--	+	+	+	-	++	+	SC	++	++	++	++
- diabète > 20 ans d'évolution	-	-	+	+	+	-	++	+	SC	++	++	++	++
Pathologies gastro-intestinales													
Cholécystopathie													
Symptomatique (actuelle)	-	-	+	+	+	+	++	+	SC	++	++	++	++
Traitée médicalement	-	-	+	+	+	+	++	+	++	++	++	++	++
Asymptomatique ou cholécystectomie	+	+	+	+	+	+	++	+	++	++	++	++	++
Antécédents de cholestase													
Gravidique	+	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Liés à une utilisation antérieure de COC	-	-	+	+	+	+	++	+	++	++	++	++	++
Cirrhose hépatique													
Légère, compensée	-	-	+	+	+	+	++	+	SC	++	++	++	++
Grave, décompensée	--	--	-	-	-	-	++	-	SC	++	++	++	++
Tumeur hépatique													
Bénigne (adénome)	--	--	-	-	-	-	++	-	SC	++	++	++	++
Maligne (hépatome)	--	--	-	-	-	-	++	-	SC	++	++	++	++

Antituberculeux

MDCT essentiels:

- **H** : Isoniaside
- **R** : Rifampicine
- **Z** : Pyrazinamide
- **S** : Streptomycine
- **E** : Ethambutol

Hépatotoxicité

- **H** : dose dépendante
- **R** : peu hépatotoxique
(potentialise la toxicité de H)
- **Z** : hépatite aigue /x fulminante
(immuno-allergique)
- **E** : hépatite (rare)

Anti-tuberculeux

R, H : pas systématiquement contre indiqués

R : demi dose (300 mg/j)

si bonne tolérance 600 mg à j30

H : dose ajustée 2-3 mg/kg/j

Z : proscrit

RH + un ou deux médicaments
non hépatotoxiques(S ou E)

CONCLUSION

- pas de tests simples permettant de calculer la clairance hépatique des médicaments
- impossible d'ajuster la dose avec exactitude
- Il est important de surveiller les effets secondaires
- En dehors d'une nécessité absolue, les médicaments potentiellement hépatotoxiques doivent être proscrits