

Adaptation posologique lors d'atteinte hépatique

principes généraux et l'exemple des analgésiques

Marija BOSILKOVSKA

Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques, HUG

Colloque de Pharmacologie Clinique GE-VD

06 juin 2013

Définition d'une insuffisance hépatique (IH)

- Scores
 - Child-Pugh score

Points	1	2	3
Encephalopathy	None	Minimal	Advanced (coma)
Ascites	None	Slight	Moderate
Total bilirubine ($\mu\text{mol/L}$)	< 34	34 - 50	> 50
Albumine (g/L)	> 35	28 - 35	< 28
PT INR	< 1.7	1.7 – 2.3	> 2.3

Classification: 5-6 points = A (mild); 7-9 points = B (moderate); 10-15 points = C (severe)

- Model for end-stage liver disease (MELD)

Paramètres:

Créatinine
Bilirubine totale
INR
Na⁺

3 Month Mortality :

MELD score > 40 : 71.3% mortality
MELD score 30–39 : 52.6% mortality
MELD score 20–29 : 19.6% mortality
MELD score 10–19 : 6.0% mortality
MELD score < 9 : 1.9% mortality

Définition d'une insuffisance hépatique (IH)

- Evaluation de la fonction hépatique:

Estimation du flux hépatique:

METHODS MEASURING BLOOD FLOW

Velocity or Transit Time Methods

Electromagnetic Flowmeter
Dopler Ultrasound
X-Ray Angiography
Nuclear Magnetic Resonance

Dye Dilution Techniques

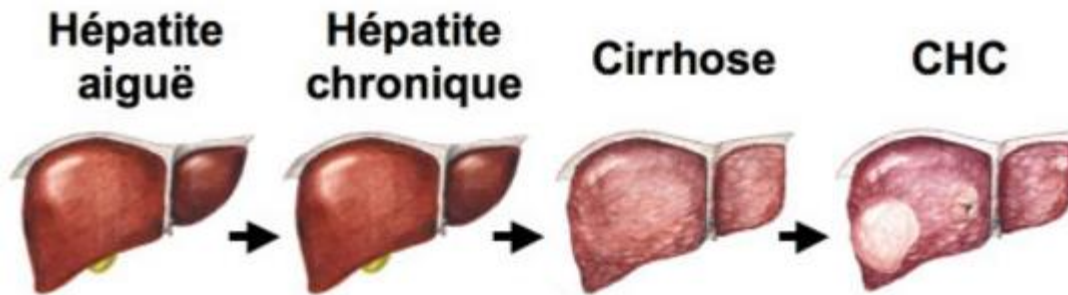
Plasma Disappearance Method → indocyanine green (iv); lidocaine (iv); sorbitol (iv)
Radioisotope techniques

Estimation de la capacité métabolique:

- phénotypage

Définition d'une insuffisance hépatique (IH)

- Progression de l'atteinte hépatique



CHC = Carcinome hépatocellulaire

- Modifications pharmacocinétiques mineurs en cas de hépatite chronique non-cirrhotique → l'ajustement des doses n'est pas nécessaire

Contexte épidémiologique

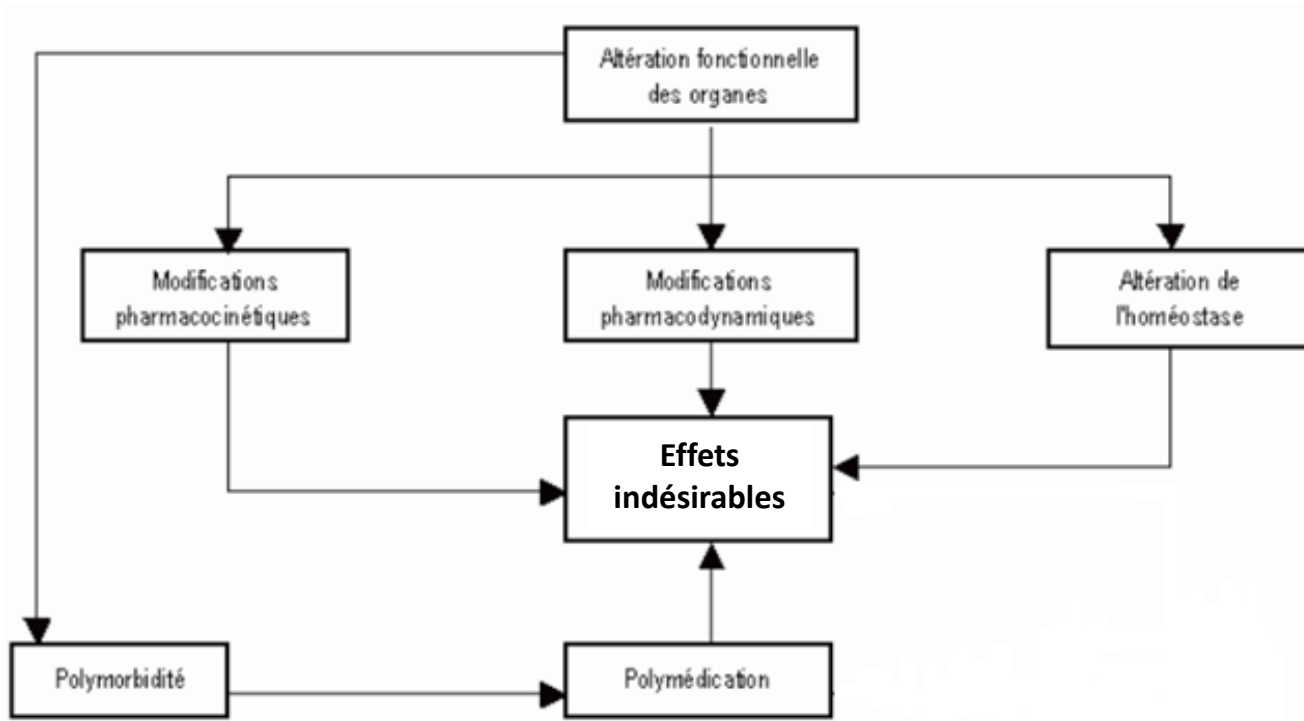
- Prévalence de la cirrhose:

Pays	Prévalence [%]	Type de cirrhose
France	0.3	alcoolique
Danemark	0.1 (0.2 de hospitalisations)	alcoolique
Royaume-Uni	0.1	Général (38% alcoolique)
Etats-Unis	0.15	général

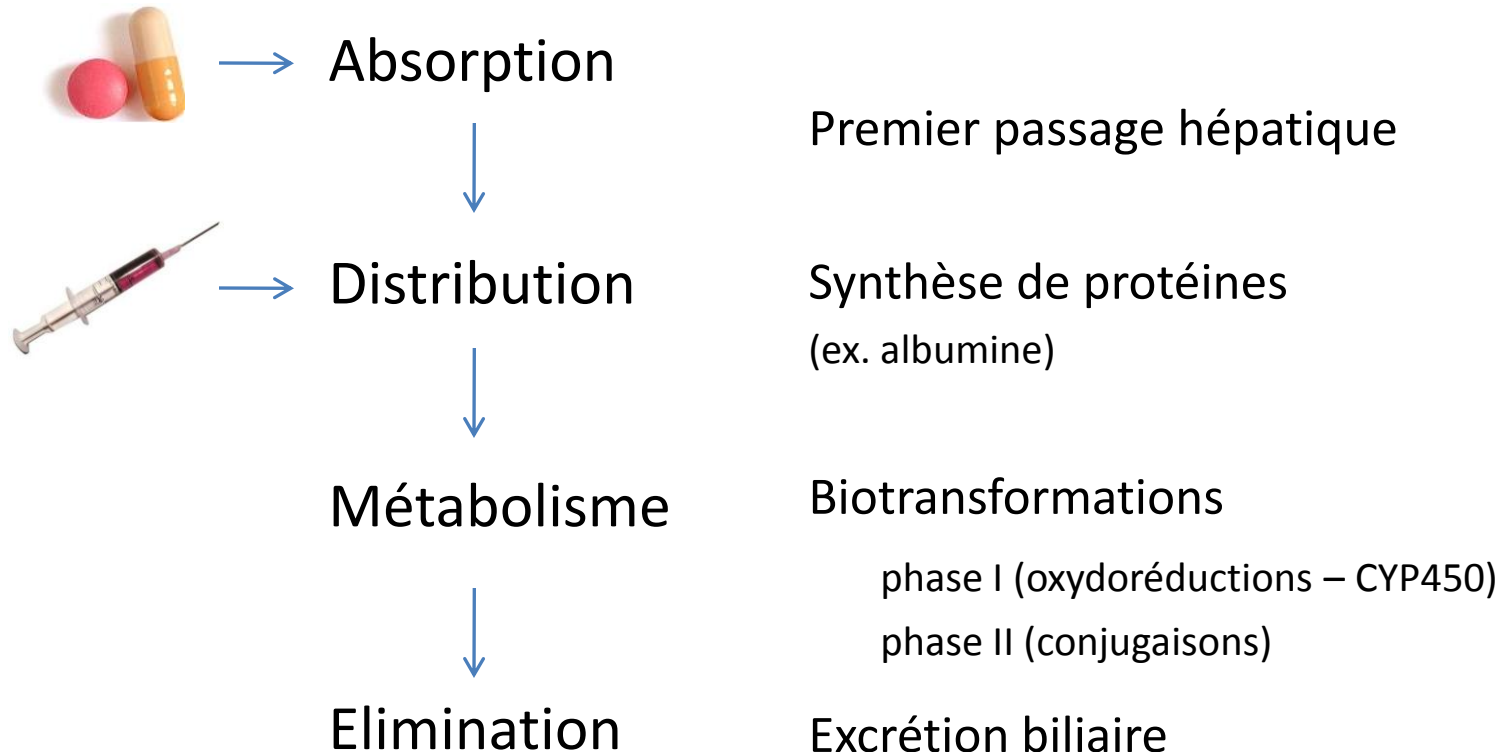
Suisse?

Pharmacologie & insuffisance hépatique

- Pharmacocinétique
- Pharmacodynamie
- Hépatotoxicité



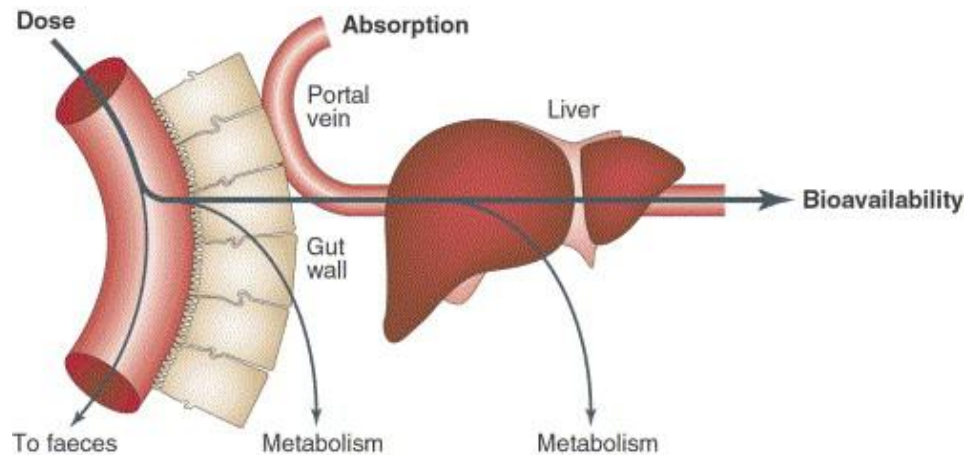
Rôle du foie dans la pharmacocinétique des médicaments



Insuffisance hépatique: modifications pharmacocinétiques

- Absorption

Premier passage hépatique



Dickins et al., Drug Discovery Today: Biosilico, 2004

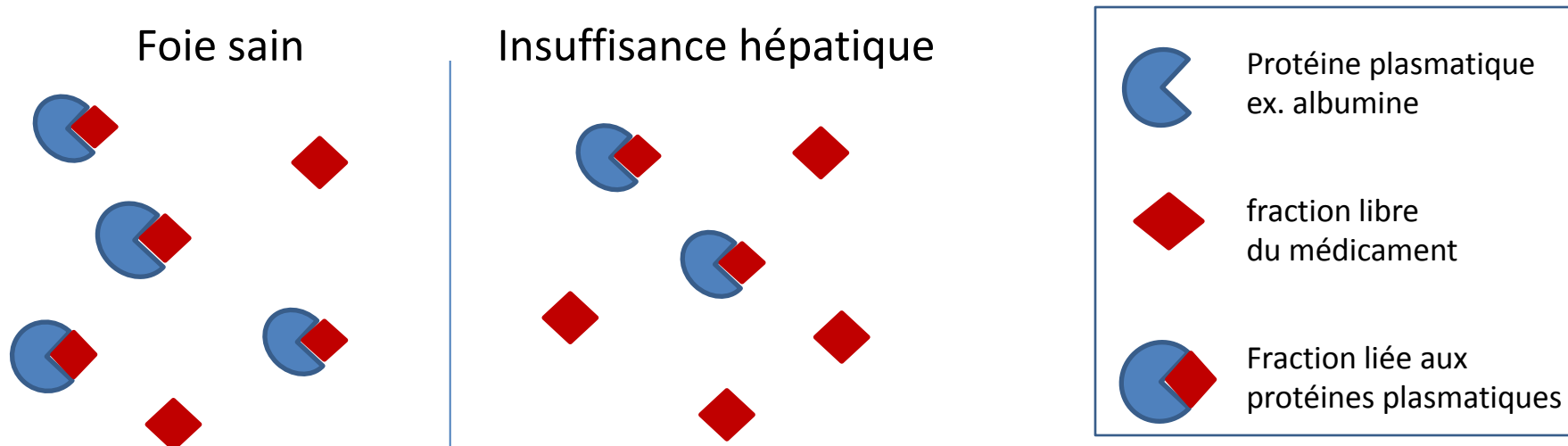
IH: Shunts porto-systémiques + ↓ flux sanguin

→ échappement au premier passage hépatique

→ biodisponibilité ↑

Insuffisance hépatique: modifications pharmacocinétiques

- Distribution
 - Liaison protéique



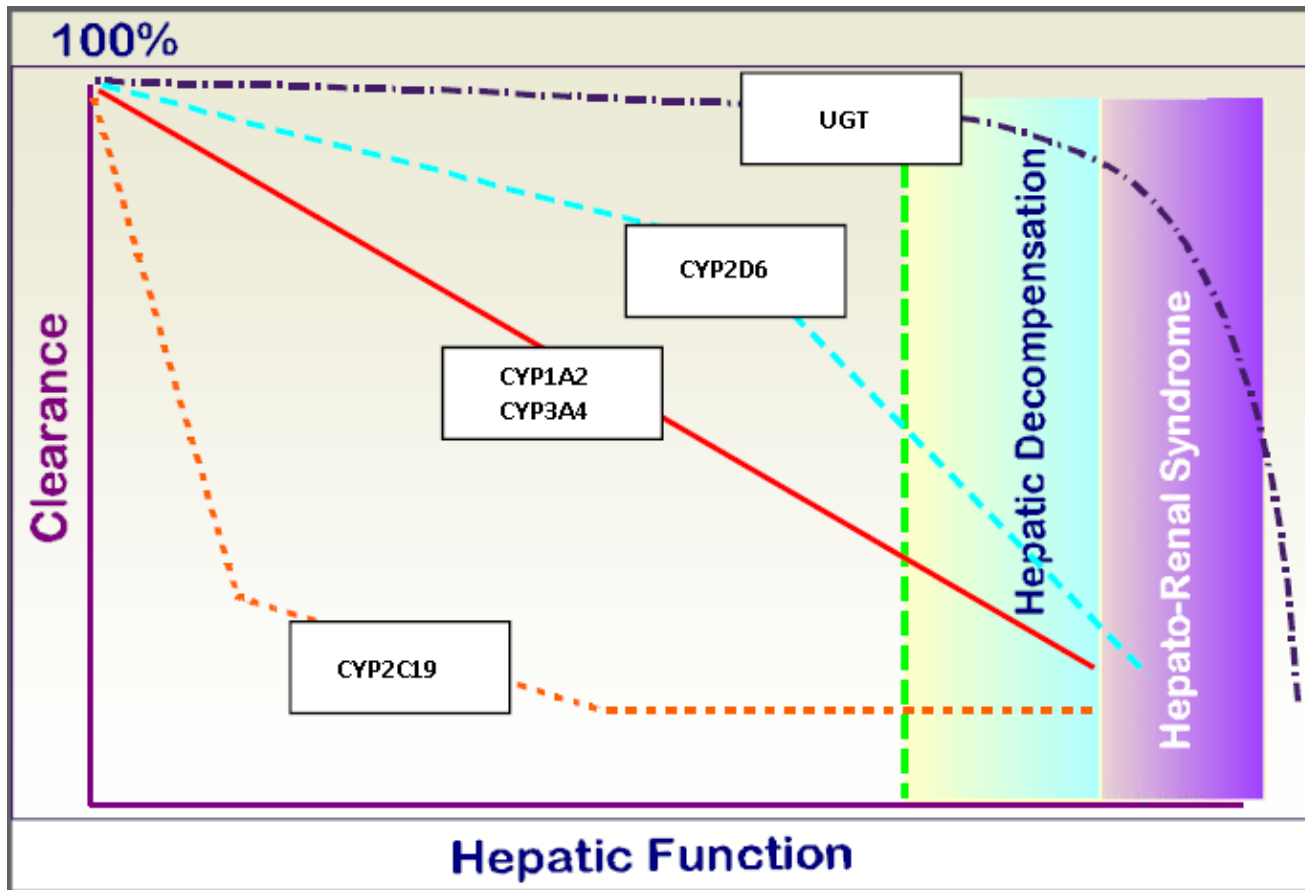
- Présence d'ascites

↘ ↑ Vd des médicaments hydrosolubles

↘ ↑ des doses de charge

Insuffisance hépatique: modifications pharmacocinétiques

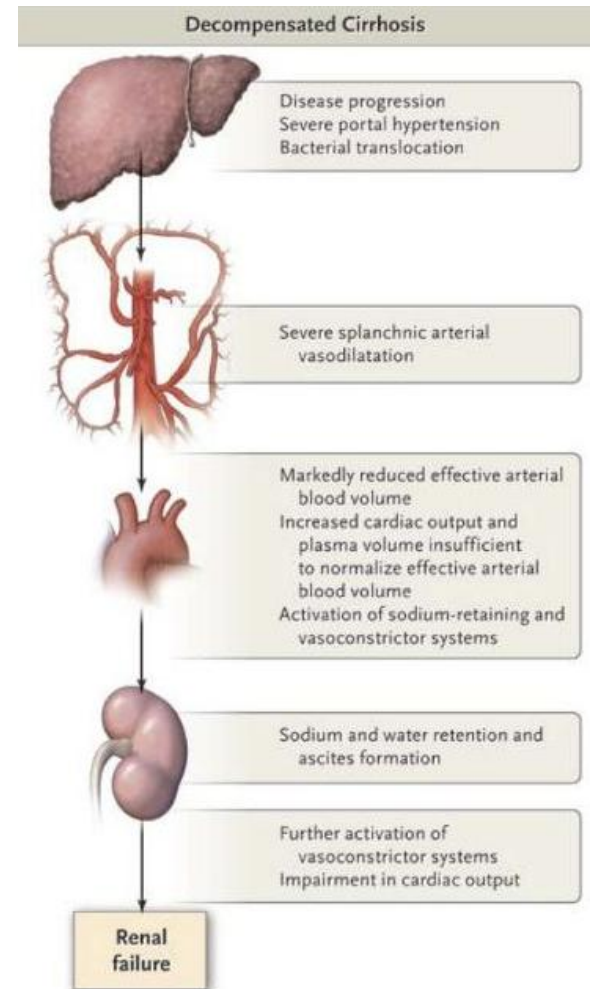
- Métabolisme



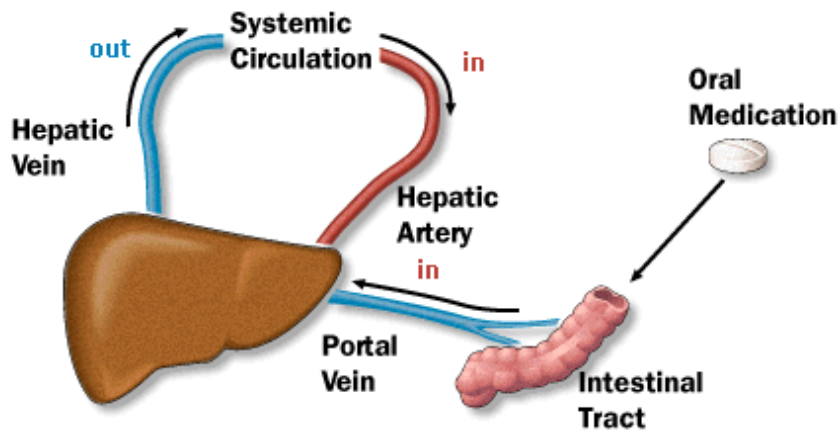
Insuffisance hépatique: modifications pharmacocinétiques

- Elimination

- Excrétion biliaire:
↓ formation / sécrétion biliaire → ↓ CL
- Excrétion rénale:
surestimation de la filtration glomérulaire
syndrome hépatorénal



Clairance hépatique



$$Cl_{\text{hep}} = Q \times E = Q \times \frac{C_{\text{in}} - C_{\text{out}}}{C_{\text{in}}}$$

$$E = \frac{f_u \times Cl_i}{Q + (f_u \times Cl_i)}$$

Cl_{hep} = clairance hépatique

Q = débit sanguin hépatique

E = coefficient d'extraction

f_u = fraction libre du médicament

Cl_i = clairance intrinsèque

= activité métabolique + transport intrahépatique

$E > 0,7$

$Cl_{\text{hép}} \sim Q$

(high extraction or flow-limited)

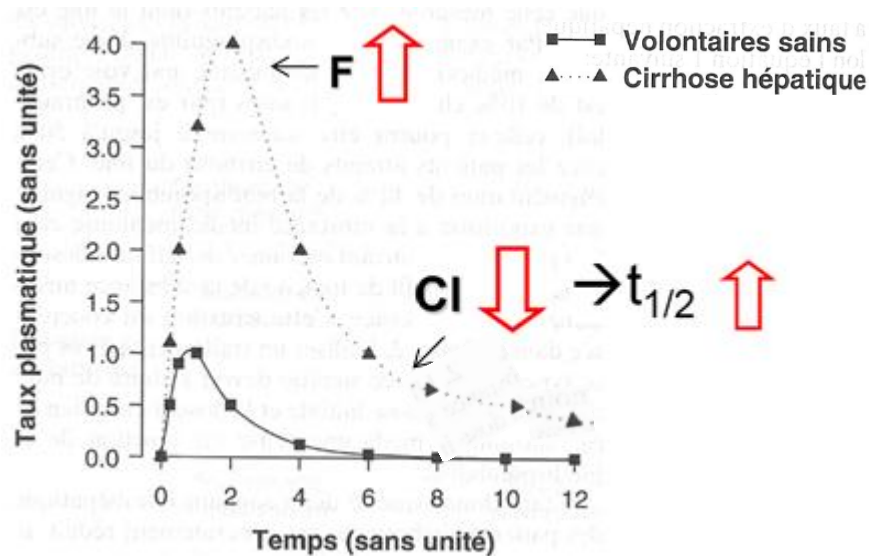
$E < 0,3$

$Cl_{\text{hép}} \sim f_u * Cl_{\text{int}}$

(low extraction or enzyme-limited)

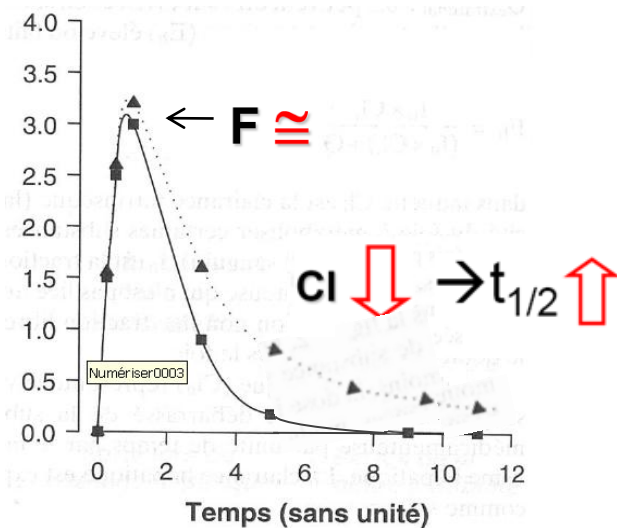
Clairance hépatique

$E > 0,7$



Dose initiale \downarrow
Intervalle d'administration \uparrow

$E < 0,3$



Dose initiale =
Intervalle d'administration \uparrow

F = biodisponibilité;

Cl = clairance totale;

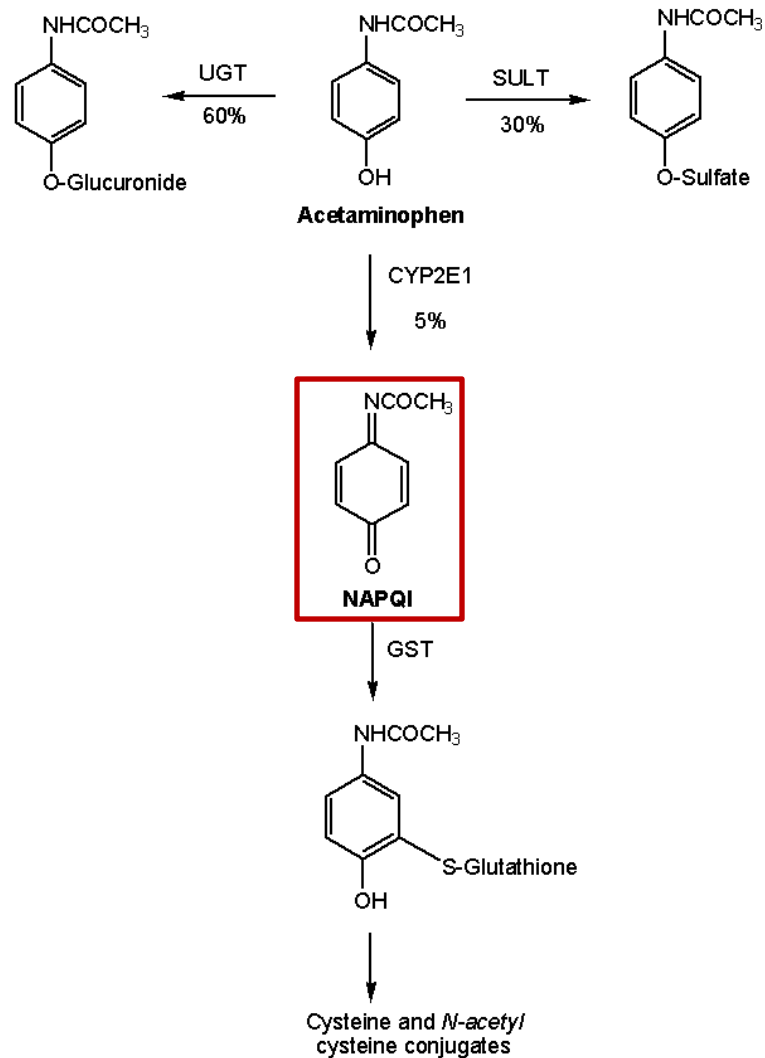
$t_{1/2}$ = demi-vie d'élimination

Analgésiques

- Paracétamol
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Opioides

Paracétamol

- Hépatotoxicité



Paracétamol

- Hépatotoxicité

Excrétion urinaire du paracétamol et de ses métabolites (% de la quantité totale éliminée)

	Témoins (n=8)	IH modérée (n=8)	IH sévère (n=7)	Témoins (n=6)	Alcooliques (n=9)	Cirrhotiques (n=9)
Paracétamol	3.7 0.2	2.7 0.3	4.6 0.8	4.8 ± 0.7	3.6 0.4	5.0 0.5
Glucuronide	54 1.4	59 2.3	50 3.7	57.3 2.9	53.0 3.5	51.7 3.3
Sulfate	33 1.2	29 1.9	35 3.1	33.3 3.3	31.5 0.4	37.1 2.6
Conj. de la Cystéine	3.8 0.1	4.4 0.6	4.2 0.9	1.9 0.2	5.5 0.6*	2.2 0.4
Mercapturate	4.8 0.2	4.3 0.7	4.2 0.6	2.7 0.5	6.4 0.8*	3.9 0.6
Elimination urinaire (% dose admin)	92 0.6	81 3.1	84 5.5	88.6 3.4	63.2 5.7	73.9 4.8
Dose administrée	1,5 g			12 mg/kg		
Etude	Forrest et al., <i>Eur J Clin Pharmacol</i> , 1979			Villeneuve et al., <i>Gastroenterol Clin Biol</i> , 1983		

Paracétamol

- Hépatotoxicité

Facteurs de risque de développement d'une insuffisance hépatique aiguë en cas d'intoxication au paracétamol:

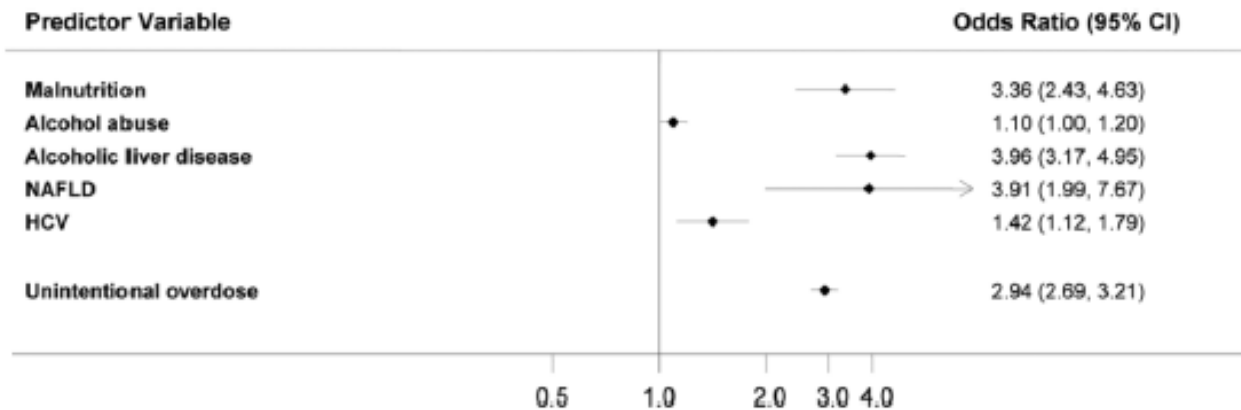


Fig. 1. Predictors of acute liver injury in patients hospitalized for acetaminophen overdose in the Nationwide Inpatient Sample between 1998 and 2005. Solid diamonds indicate the reference categories for polychotomous variables. The x axis is on a logarithmic scale. **Abbreviations:** CI, confidence interval; HCV, hepatitis C virus; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease.

Paracétamol

- Modifications pharmacocinétiques


$E < 0.3$; glucuroconjugué

IH légère et modérée: non significatives

IH sévère: $\uparrow t_{1/2}$ et AUC
 $\downarrow CL$ | ~50 %

- Recommandation

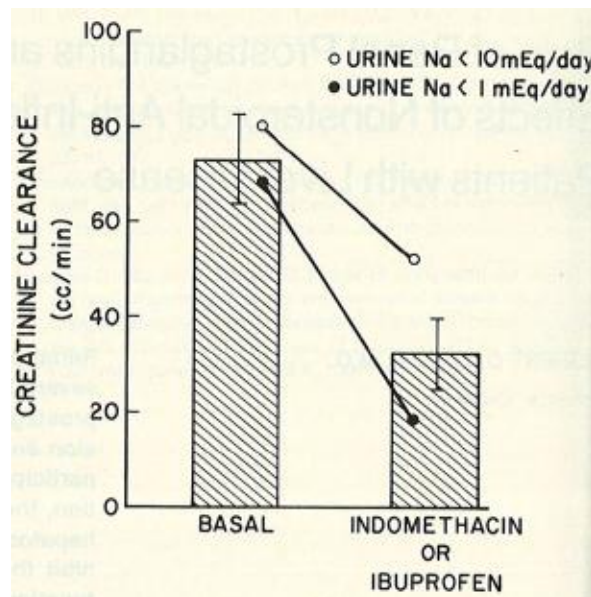
Dose maximale: 2-3 g/jour

 Abus d'alcool, malnutrition,...

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

- Complications pharmacodynamiques

- Toxicité rénale accrue



Effet de l'administration d'indométhacine ou ibuprofène sur la CL_{CR} chez 12 patients ayant une cirrhose avec ascites

Zipser, Am J Med, 1986

- Activité antiplaquettaire

- Irritation gastro-intestinale

Première épisode de saignement des varices œsophagiennes:

Risque 3 fois plus élevé chez des sujets cirrhotiques qui consomment des AINS (De Lédinghen et al., *Gut*, 1999)

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

- Pharmacocinétique (IH légère à modérée)

Analgesic	Pharmacokinetics changes in patients with liver disease	Recommendations and dose adjustments
Aspirin	2-fold ↑AUC of salicylic acid; higher risk of salicylate toxicity	Reduce doses
Naproxen	60% ↓CL _U	Reduce doses by 50%
Ibuprofen	No significant changes	No adjustment
Diclofenac	No changes / possible ↑AUC in alcoholic cirrhotics	No adjustment
Celecoxib	40% ↑AUC in mild 140% ↑AUC in moderate liver disease	Moderate liver disease: reduce doses by 50%

Bosilkovska et al., Drugs, 2012

- Hépatotoxicité

- Recommandation

Proscrire en cas d'IH sévère

Opioides

- **Modifications pharmacodynamiques:**
Sensibilité accrue aux effets indésirables centraux:
Précipitation d'une encéphalopathie hépatique



Interaction avec des benzodiazépines

Opioïdes faibles

	CYP2B6	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4	UGT
codeine			!	■	■
tramadol	■		!	■	■

■ = main metabolic pathway
■ = minor metabolic pathway
! = active metabolite formation

- Codéine

- Transformation en morphine ↓ → Possible manque d'efficacité

- Tramadol

- Transformation en O-déméthyl tramadol (agoniste μ) ↓

- Efficacité analgésique non évaluée

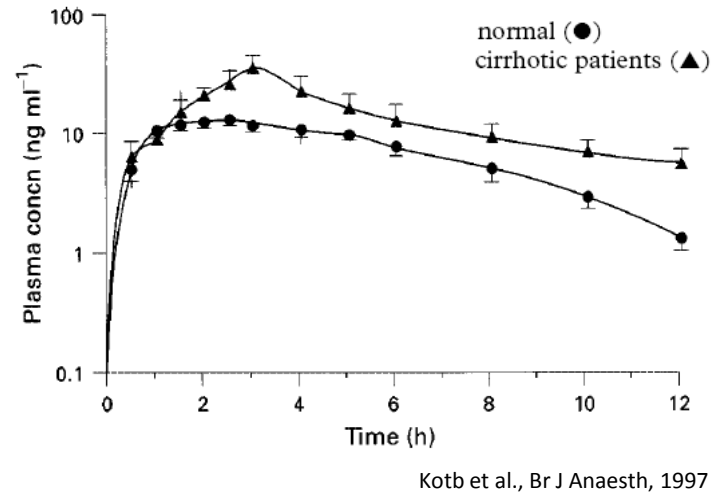
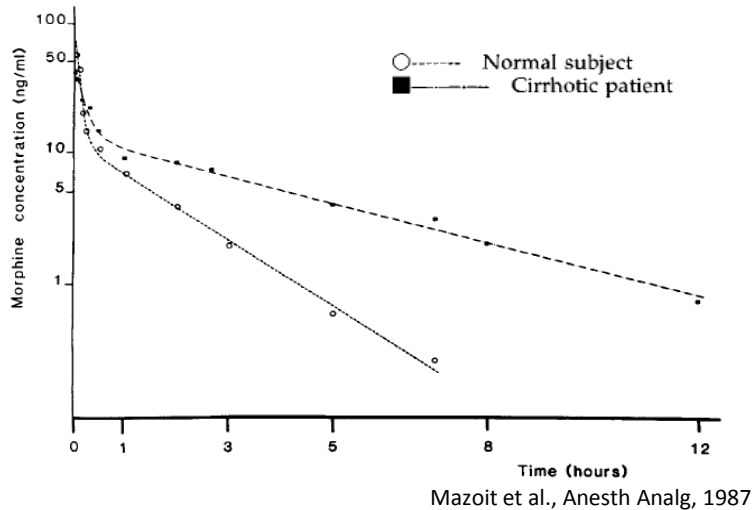
- 3.2 x ↑AUC; 2.6 x ↑ $t_{1/2}$ → ↓ doses et/ou ↑ intervalles d'administration

Opioides forts

- Morphine

- E > 0.7; F = 30-40%
- Glucuroconjugaison en M3G et M6G

Administration	i.v.		orale – solution		orale – retard (MST)	
	Contrôle	Cirrhose	Contrôle	Cirrhose	Contrôle	Cirrhose
t _{1/2} (h)	1.7 0.3	4.2 0.2	3.3 0.6	5.5 0.8	4.0 0.2	7.4 0.5
CL (ml min ⁻¹ kg ⁻¹)	28.0 2.3	11.4 1.3	/	/	12.2	9.8
F (%)	/	/	47 6	101 16	16.0	27.7
Child-Pugh	B/C				A/B	
Etude	Hasselström et al., Br J Clin Pharmac, 1990				Kotb et al., Br J Anaesth, 1997	

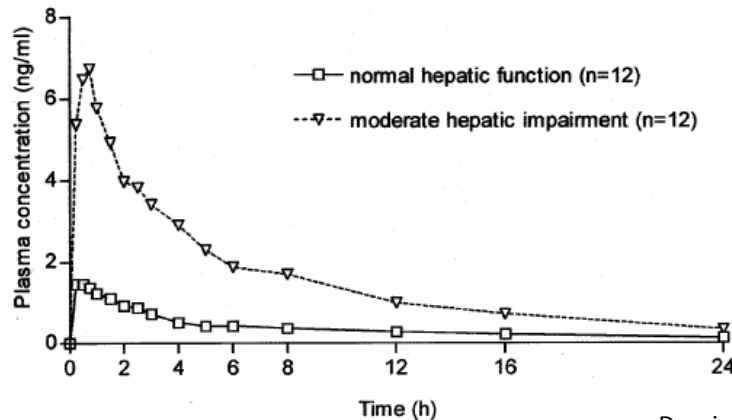


Recommandation: Doubler l'intervalle d'administration des doses
Si prise orale, diminuer les doses

Opioides forts

- Hydromorphone

- similitude avec morphine ($E > 0.7$, glucuroconjugaison)
- IH modérée: 4 x \uparrow AUC; $t_{1/2}$ inchangé



Durnin et al., Proc. West. Pharmacol. Soc., 2001

- Méthadone

- traitement de maintenance dans une population souvent atteinte d'hépatite C
- IH sévère: PK peu modifiée sauf 2x \uparrow $t_{1/2}$; accumulation?

- Buprénorphine

- élimination biliaire
- manque de données en cas d'IH

Opioides forts

Phénylpiperidines:

- Fentanyl, sufentanil ($E > 0,7$)
 - IH modérée, bolus i.v. = pas de modifications pharmacocinétiques (*Haberer, 1982; Chauvin, 1989*)
Débit sanguin hépatique probablement non diminué
 - IH sévère ?
 - Perfusion continue, accumulation?
 - Patch: ↑AUC de 73%
- Remifentanyl
 - Métabolisme particulier – hydrolyse dans le sang
 - IH sévère, 4h infusion = Pas de modifications PK

Opioides forts

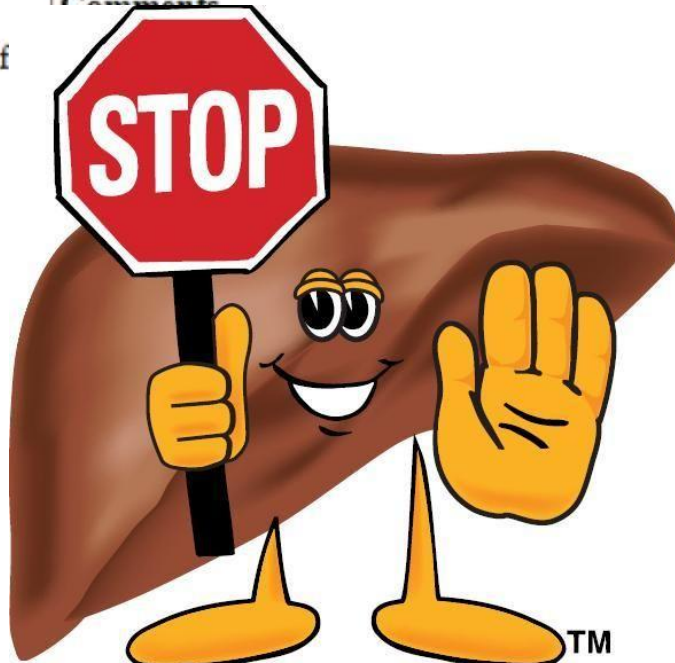
Syndrome hépatorénal

- A éviter:
 - AINS
 - Morphine, hydromorphone – métabolites actifs ou toxiques éliminés par voie rénale
 - Paracétamol – déplétion de glutathion
- Préférer:
 - Fentanyl, sufentanil, remifentanil
- Théoriquement sûres:
 - Méthadone, buprénorphine
 - ! Manque de données cliniques

Conclusions

- A considérer lors de la prescription chez l'IH:

Item	Comments
Nature and severity of liver disease	etics of the drugs to the
Drug elimination	likely to be affected by ly via renal route will be
Route of drug administration	y liver disease due to
Protein binding	literation in hepatic
Hepatic blood flow	: will be more affected by
Intrinsic clearance	rance may be impaired
Biliary obstruction	ites, particularly
Pharmacodynamic changes	glucuronide metabolites, may be impaired
Therapeutic range	Tissue sensitivity to drug may be altered Drugs with a wide therapeutic range will be less affected by moderate hepatic impairment



Conclusions - analgésiques



- Analgésiques non-opioides

- *Paracétamol*: dose max 2-3 g/j
- *AINS*: éviter

- Opioïdes

- *Codéine*
- *Tramadol*
- *Morphine*
- *Hydromorphone*
- *Fentanyl*
- *Sufentanil*
- *Remifentanil*
- *Buprénorphine ?*

efficacité incertaine

↓ doses

↑ Intervalle d'administration

pas de modifications

Paracétamol

- Hépatotoxicité

Laboratory test	Normal range	Baseline period		Acetaminophen period		Placebo period	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Bilirubin (mg/dL)							
Total	0.2–1.2	1.3	0.8	1.4	1.1	1.4	1.0
Direct	0.0–0.3	0.7	0.6	0.7	0.8	0.7	0.8
Alkaline phosphatase (Bodansky units)	0–4.5	8.8	14.2	7.8	9.8	8.5	11.1
5-Nucleotidase units (Bodansky units)	0–2.5	6.4	16.7	6.9	15.6	6.4	14.5
SGOT (AST) (IU/L)	2–18	42.5	26.3	39.5	23.1	55.0	71.6
SGPT (ALT) (IU/L)	0–18	58.6	55.7	53.3	48.8	77.3	126.2
GGTP (U/L)	3.2–24.8	79.0	88.9	91.0	105.5	83.0	86.8
Serum bile acids (fasting) (μmol/L)	0–10.0	39.9	39.5	58.5	62.5	64.2	89.4
Serum creatinine (mg/dL)	0.7–1.4	0.8	0.2	0.8	0.3	0.9	0.3
Prothrombin time (%)	80–100	89.3	14.6	93.0	9.6	91.1	10.5
Serum albumin (g/dL)	3.2–5.6	3.99	0.53	4.09	0.46	3.98	0.48

SD, standard deviation; SGOT, serum glutamate-oxaloacetate transaminase; SGPT, serum glutamate pyruvate transaminase; GGTP, γ-glutamyl transpeptidase.
Adapted from Benson,⁵⁵ with permission.

Laboratory parameters following the repeated administration (13 days) of acetaminophen (4 g/d) and placebo each in a double-blind, crossover study conducted in 20 patients with stable chronic liver disease.

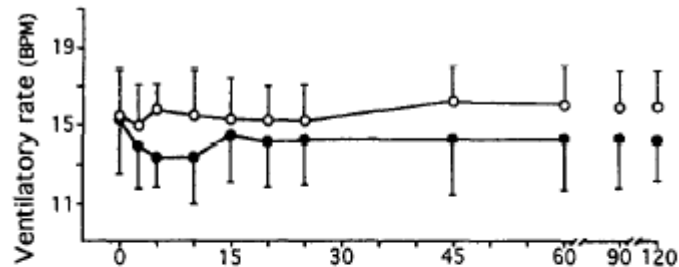
Opioïdes forts

- Oxycodone

- PK:

	oxycodone		oxymorphone	
	normal	IH	normal	IH
AUC (ng-hr/ml)	199 ± 80	387 ± 181*	12.9 ± 14.5	6.5 ± 8.5
t ½ (h)	5.4 ± 2.3	7.7 ± 2.3	21.9 ± 17.8	25.6 ± 23.8

- Sensibilité PD:



Administration de oxycodone 0.05 mg/kg chez 6 patients avant (cercles fermés) et après la transplantation du foie (cercles ouverts)

