

Foie et Médicaments

A. NECHADI

Université Ferhat Abbas Sétif 1, Faculté de Médecine

Service de Médecine interne-CHU Sétif



Sommaire

- Généralités
- Physiologie hépatique
- Biotransformation des médicaments dans le foie
- Facteurs influençant le métabolisme hépatique des médicaments
- Mécanismes de la toxicité hépatique des médicaments
- Conséquences pharmacologiques de l'insuffisance hépatocellulaire
- Anomalies observées
- Règles d'administration des médicaments en cas d'insuffisance hépatique
- Médicaments contre-indiqués chez l'insuffisant hépatique
- Médicament idéal chez l'insuffisant hépatique

Sommaire

- **Généralités**
- Physiologie hépatique
- Biotransformation des médicaments dans le foie
- Facteurs influençant le métabolisme hépatique des médicaments
- Mécanismes de la toxicité hépatique des médicaments
- Conséquences pharmacologiques de l'insuffisance hépatocellulaire
- Anomalies observées
- Règles d'administration des médicaments en cas d'insuffisance hépatique
- Médicaments contre-indiqués chez l'insuffisant hépatique
- Médicament idéal chez l'insuffisant hépatique

Généralités

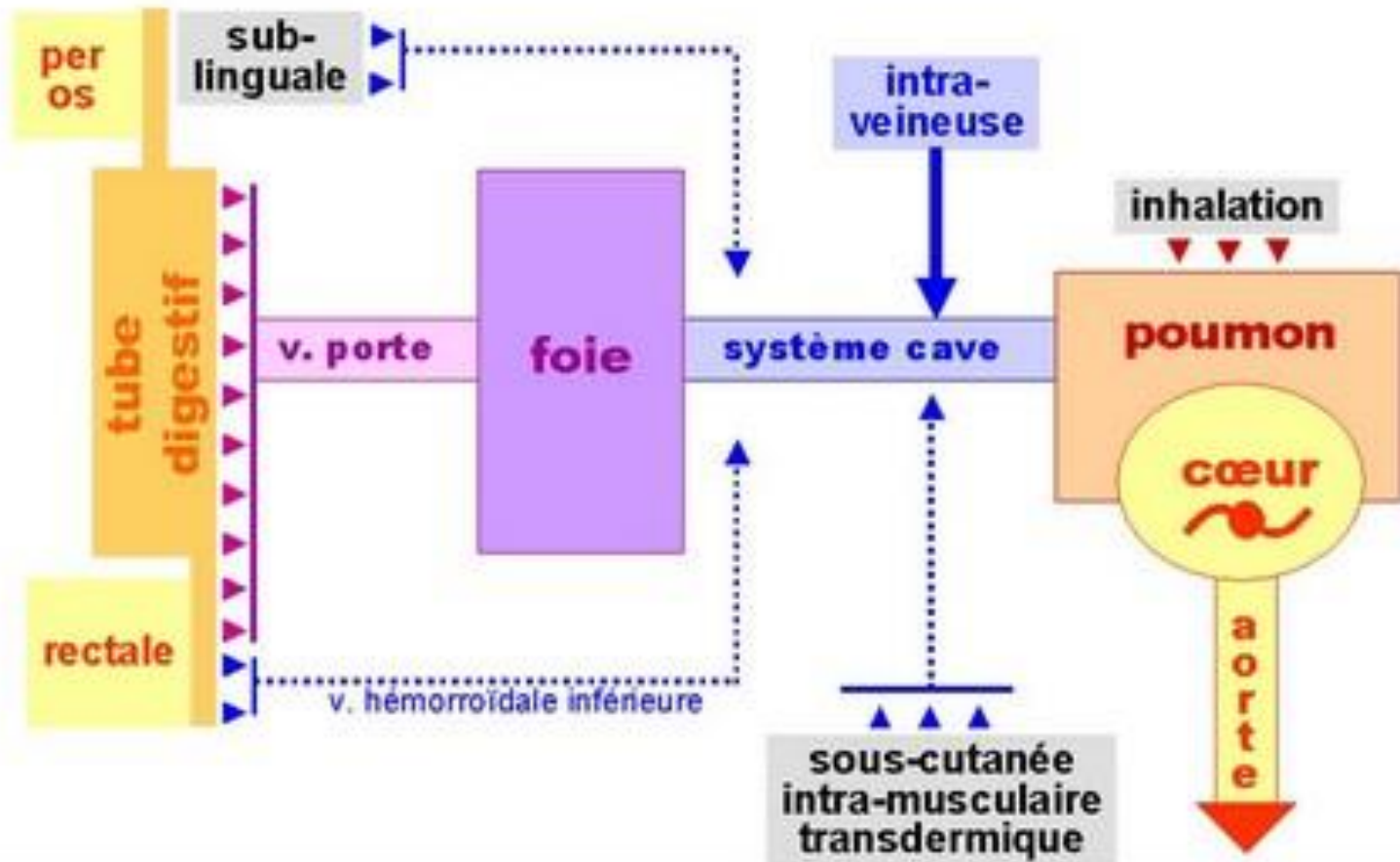
- Le foie exerce un rôle central dans le métabolisme et l'élimination des médicaments.
- Siège principal de la clairance des médicaments, de leur biotransformation et de leur excrétion.
- Les médicaments sont une cause importante et courante d'atteinte hépatique.
- Tableaux cliniques variés
- Hépatopathies médicamenteuses : réversibles, \pm évolutives
- Risque: **hépatite fulminante, cirrhose**

Sommaire

- Généralités
- **Physiologie hépatique**
- Biotransformation des médicaments dans le foie
- Facteurs influençant le métabolisme hépatique des médicaments
- Mécanismes de la toxicité hépatique des médicaments
- Conséquences pharmacologiques de l'insuffisance hépatocellulaire
- Anomalies observées
- Règles d'administration des médicaments en cas d'insuffisance hépatique
- Médicaments contre-indiqués chez l'insuffisant hépatique
- Médicament idéal chez l'insuffisant hépatique

Physiologie hépatique

différentes voies d'administration des médicaments



Physiologie hépatique

- En situation physiologique, trois facteurs indépendants interviennent dans la clairance hépatique (Cl_h) des médicaments :
- L'efficacité des systèmes enzymatiques hépatiques ou clairance intrinsèque (Cl_{int})
- Le débit sanguin hépatique (Q_h)
- 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**

Sommaire

- Généralités
- Physiologie hépatique
- **Biotransformation des médicaments dans le foie**
- Conséquences pharmacologiques de l'insuffisance hépatocellulaire
- Anomalies observées
- Règles d'administration des médicaments en cas d'insuffisance hépatique
- Médicaments contre-indiqués chez l'insuffisant hépatique
- Médicament idéal chez l'insuffisant hépatique

Biotransformation des médicaments dans le foie

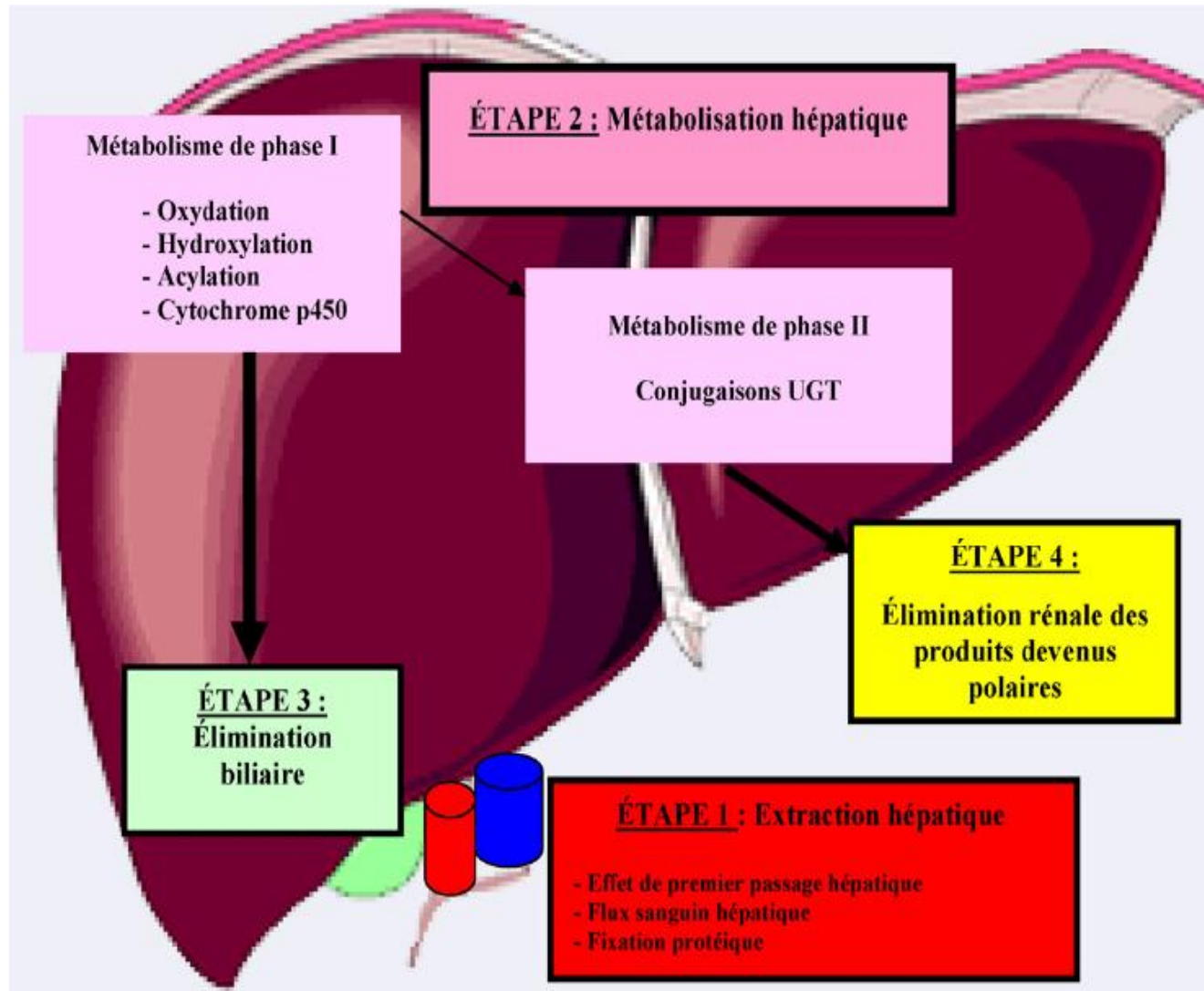
- **PHASE1**: oxydation , réduction et hydrolyse
- **Mono-oxygénases** : oxydation→O,NADPH,CYP 450
- **Cytochrome P450** :
 - Spécificité
 - Induction
 - Inhibition
- Sur le plan génétique, les capacités individuelles du métabolisme hépatique diffèrent
- Phase sensible à l'insuffisance hépatique +++

Biotransformation des médicaments dans le foie

➤ PHASE 2: conjugaison

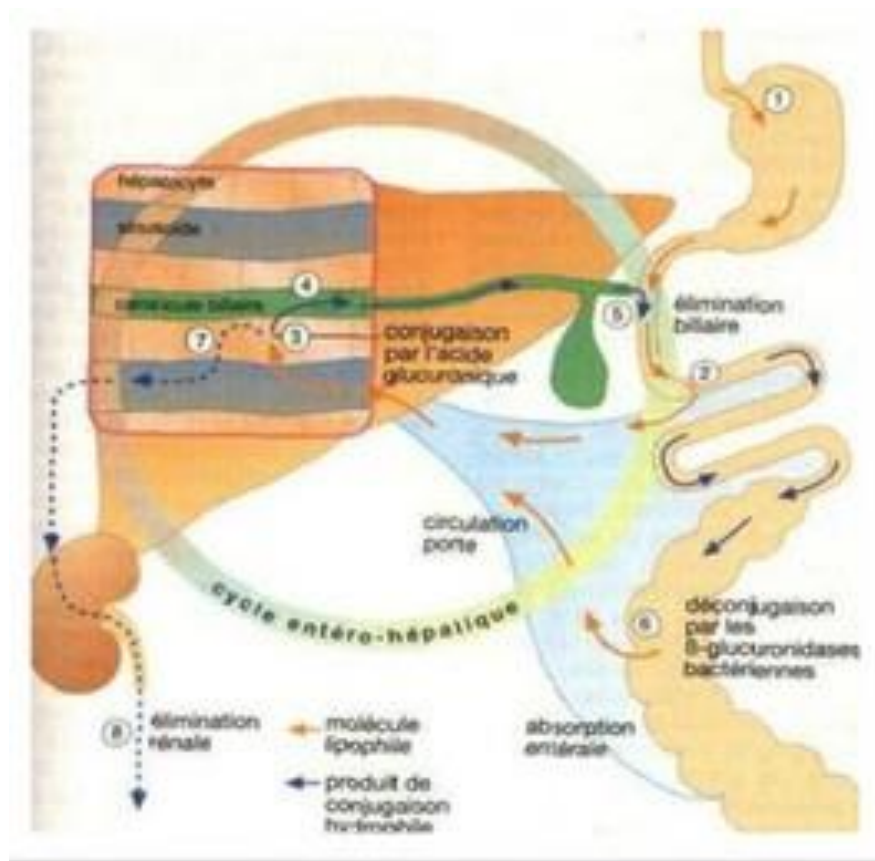
- Glucuronoconjugaison :
 - Détoxification
 - Pb chez enfant ≤ 2 ans
- Sulfoconjugaison
- Acétylation : acétyleurs lents / rapides
- Divers:
 - Méthylation.
 - Conjugaison au glutathion.
 - Époxydes hydrolases.
 - Formation de thiocyanates
- Phase faiblement sensible à l'insuffisance hépatique ±

Biotransformation des médicaments dans le foie



Élimination hépatique des médicaments

- La bile constitue une voie d'élimination importante pour les médicaments liposolubles de P.M. > 300



Sommaire

- Généralités
- Physiologie hépatique
- Biotransformation des médicaments dans le foie
- **Facteurs influençant le métabolisme hépatique des médicaments**
- Mécanismes de la toxicité hépatique des médicaments
- Conséquences pharmacologiques de l'insuffisance hépatocellulaire
- Anomalies observées
- Règles d'administration des médicaments en cas d'insuffisance hépatique
- Médicaments contre-indiqués chez l'insuffisant hépatique
- Médicament idéal chez l'insuffisant hépatique

Facteurs influençant le métabolisme hépatique des médicaments

- Âge
- Alimentation
- Autres drogues concomitantes (inducteurs enzymatiques) : barbituriques, phénytoïne, alcool
- grossesse
- maladies chroniques rénales et hépatiques



Devant toutes ses situations : ajustement des doses

Sommaire

- Généralités
- Physiologie hépatique
- Biotransformation des médicaments dans le foie
- Facteurs influençant le métabolisme hépatique des médicaments
- **Mécanismes de la toxicité hépatique des médicaments**
- Conséquences pharmacologiques de l'insuffisance hépatocellulaire
- Anomalies observées
- Règles d'administration des médicaments en cas d'insuffisance hépatique
- Médicaments contre-indiqués chez l'insuffisant hépatique
- Médicament idéal chez l'insuffisant hépatique

Mécanismes de la toxicité hépatique des médicaments

Toxicité directe

- **Lésion cellulaire par dépôt de protéines cibles**

Impliquées dans la synthèse de la bile : cholestase.

Empêchant la dégradation des membranes hépatocytaires.

D'où accumulation de ces lipoprotéines Et éclatement hépatocytaire : cytolyse.

Toxicité indirecte

- **Toxicité immuno-allergique**

Liée à la réintroduction d'un médicament.

Par réaction immunitaire devant le complexe protéine-métabolite.

N'est pas dose dépendant.

Mécanismes de la toxicité hépatique des médicaments

Toxicité **directe** : exemple Paracétamol

- Liée au médicament lui-même / ses métabolites réactifs.
- Dose-dépendante, délai court
- Non accompagnée de MEH.
- Risque d'hépatotoxicité est ↗ / induction enzymatique.
- La réadministration involontaire du médicament : récurrence de l'hépatite dans les mêmes délais
- Relation linéaire dose sévérité

Toxicité par **effet immuno-allergique**

- Mécanisme immunogène : Auto-anticorps anti-mitochondries ou anti-LKM.
- Non dose-dépendante, délai variable intermédiaire à long,
- Profil propre à chaque drogue
- Se voit aux doses thérapeutiques
- Associée à des MEH : fièvre, éruption cutanée, leuco-neutropénie ou atteinte rénale.
- La réadministration : récurrence plus rapide et plus sévère des lésions.

Sommaire

- Généralités
- Physiologie hépatique
- Biotransformation des médicaments dans le foie
- Facteurs influençant le métabolisme hépatique des médicaments
- Mécanismes de la toxicité hépatique des médicaments
- **Conséquences pharmacologiques de l'insuffisance hépatocellulaire**
- Anomalies observées
- Règles d'administration des médicaments en cas d'insuffisance hépatique
- Médicaments contre-indiqués chez l'insuffisant hépatique
- Médicament idéal chez l'insuffisant hépatique

Conséquences pharmacologiques de l'insuffisance hépatocellulaire

➤ MODIFICATIONS CINÉTIQUES

- Augmentation de la biodisponibilité
- Ralentissement de l'absorption digestive
- Diminution de la fixation protéique
- Augmentation du volume de distribution
- Diminution des biotransformations

En cas d'insuffisance hépatique

- Une diminution du métabolisme des médicaments liée à la baisse enzymatique (augmentation de la demi-vie).
- ✓ de la synthèse des protéines plasmatiques => ↗ fraction libre donc active du médicament.
- Par conséquent : ↗ des concentrations maximales de certains médicaments qui peuvent devenir toxiques (surtout si index thérapeutique étroit).
- ✓ de « l'effet de premier passage hépatique » pour les médicaments à extraction hépatique ↗ (PO).
- ✓ des capacités d'élimination biliaire si cholestase => ↗ demi-vie d'élimination des médicaments à élimination hépatobiliaire

Conséquences pharmacologiques de l'insuffisance hépatocellulaire

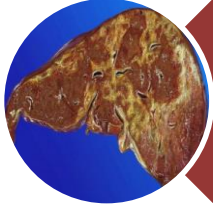
➤ MODIFICATIONS DYNAMIQUES

- Sensibilité accrue aux effets centraux de la morphine
- Sensibilité aux AINS

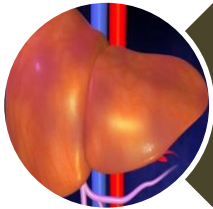
Sommaire

- Généralités
- Physiologie hépatique
- Biotransformation des médicaments dans le foie
- Facteurs influençant le métabolisme hépatique des médicaments
- Mécanismes de la toxicité hépatique des médicaments
- Conséquences pharmacologiques de l'insuffisance hépatocellulaire
- **Anomalies observées**
- Règles d'administration des médicaments en cas d'insuffisance hépatique
- Médicaments contre-indiqués chez l'insuffisant hépatique
- Médicament idéal chez l'insuffisant hépatique

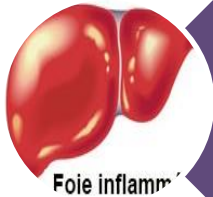
Anomalies observées



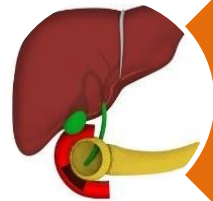
Cytolyse



Cholestase



Hépatite mixte



Autres anomalies

Anomalies observées

Cytolyse

- **Définition** : Lésion → Nécrose hépatocytaire
- $\text{ALAT} > 2 \text{ N}$ ou $\text{ALAT/PALC} > 5$
- $\gamma\text{GT}(5 - 10 \text{ N})$, $\text{LDH } 5 \text{ N}$.
- **Toxicité directe** : paracétamol
- **Effet indésirable** : Isoniazide, méthyldopa, diltiazem, AINS, tacrine, sulfamides, nitrofurantoïne, phénytoïne.
- **Forme grave** : mortalité 10-20%.

Anomalies observées

Cholestase

- Diminution ou interruption de l'excrétion biliaire.
- Accumulation dans le foie et les tissus de substances éliminées par la bile.
- Diminution ou absence d'acide biliaire dans lumière TD.
- Cholestase intra et extra hépatique.
- **BIOLOGIE** : $\text{PAL} > 1,5 \text{ N}$ ou $\text{ALAT/PALC} < 2 \text{ N}$, 5'nucléotidase \nearrow BL et BC \nearrow .
- **Médicaments** : stéroïdes, oestroprogestatifs, sulfamides hypoglycémiants, rifampicine, lipides IV, érythromycine.
- **Bon pronostic** : disparition progressive après l'arrêt des médicaments

Anomalies observées

Hépatite mixte

- Cholestase + cytolyse : $2 < \text{ALAT/PALC} < 5 \text{ N}$
- Médicaments : Fibrates, AINS, Valproate, ...

Anomalies observées

Autres anomalies

- Fibrose hépatique: méthotrexate, vitamine A
- Lésions vasculaires : azathioprine
- Stéatose : corticoïdes
- Stéatose micro-vésiculaire: dépakine

Sommaire

- Généralités
- Physiologie hépatique
- Biotransformation des médicaments dans le foie
- Facteurs influençant le métabolisme hépatique des médicaments
- Mécanismes de la toxicité hépatique des médicaments
- Conséquences pharmacologiques de l'insuffisance hépatocellulaire
- Anomalies observées
- Règles d'administration des médicaments en cas d'insuffisance hépatique
- Médicaments contre-indiqués chez l'insuffisant hépatique
- Médicament idéal chez l'insuffisant hépatique

Règles d'administration des médicaments en cas d'insuffisance hépatique

- Absence de corrélation entre un test biologique d'évaluation du degré de l'insuffisance hépatocellulaire et la clairance hépatique des médicaments
- **Dosage des transaminases:**
 - ↗ > 3 fois la normale : réduction de la posologie de certains médicaments (AINS, paracétamol, tramadol, macrolides) sinon ↗ de l'intervalle entre les prises.
 - Entre 3-8 fois la normale : réduction de la dose des médicaments métabolisés et/ou éliminés par le foie.
 - ↗ > 8 fois la normale : il ne faut pas utiliser ces médicaments

Règles d'administration des médicaments en cas d'insuffisance hépatique

- Clairance de l'antipyrine : exprimée en ml/min.
 - Sujet à fonction hépatique saine : 37 ml/min.
 - Insuffisant hépatique léger (stade **A**) : 24 ml/min.
 - Insuffisant hépatique modéré (stade **B**) : 20 ml/min.
 - Insuffisant hépatique sévère (stade **C**) : 14 ml/min.
- **Stade A et B** : réduire la posologie des AINS, paracétamol, tramadol et macrolides.
- **Stade C** : contre indication de ces médicaments.

Quelques exemples

Isoniazide

- **Seul** : pas de nécrose hépatique .
- **INH+rifampicine**: Accidents majeurs.
- **Rifampicine seul** : n'est pas responsable.
- La RFP est un puissant inducteur enzymatique.
- **Augmentation des métabolites toxiques et instables**

En pratique

- Dose minimale d'INH.
- Arrêt de l'INH (ASAT et ALAT).
- Poursuivre la rifampicine.
- **Rifampicine seule** : accident (mécanisme immuno-allergique)



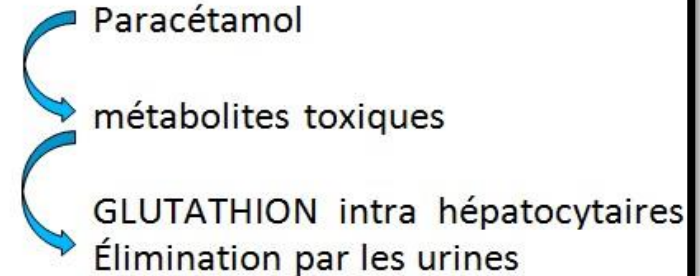
Quelques exemples

Paracétamol

- Analgésique
- Antipyrétique
- Dose thérapeutique (2 à 4 g/j)
- Surdosage (10 à 20 g/j) :
nécrose hépatique
mortelle

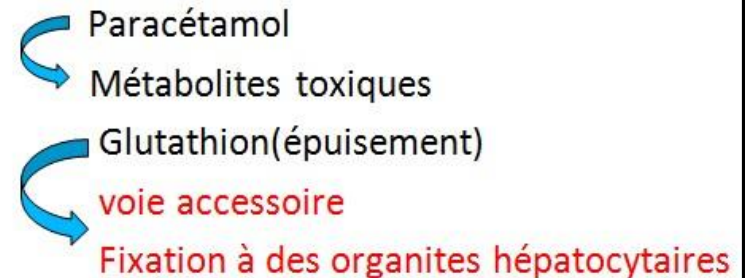


A dose normale :



Pas de lésions hépathocytaires

A dose toxique :



Molécules instables et hépatotoxiques

Quelques exemples

➤ Anti-inflammatoires

Aspirine

- augmentation du risque hémorragique
- provocation d'une **hyperammoniémie**
 - qui peut conduire à **l'encéphalopathie hépatique**



Corticoïdes

- pas de problèmes particuliers en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée
- En revanche, ils sont à manipuler **avec prudence** en cas d'atteinte sévère



Quelques exemples

➤ Antibiotiques

Pénicillines

- seulement **30%** des pénicillines sont métabolisés dans le foie
- même en cas d'insuffisance hépatique sévère, leur demi-vie d'élimination n'augmente que de **25%** => **pas de changement de posologie**

Métronidazole

- en cas d'insuffisance hépatique, la clairance du métronidazole diminue, ce qui augmente sa demi-vie.
- **Pas de réduction posologique** si la fonction rénale du sujet est normale.



Quelques exemples

➤ Antibiotiques

Aminosides

- l'**excrétion biliaire est significative** puisque la concentration de la gentamycine dans la bile équivaut à **30%** de la concentration plasmatique
- potentiel néphrotoxique de cette classe thérapeutique, l'usage des aminosides **n'est pas recommandé** en cas d'insuffisance hépatocellulaire

Macrolides

- métabolisation et élimination par le foie => **contre indiqués** en cas d'insuffisance hépatique sévère



Quelques exemples

Antiviraux

- **Ganciclovir et Aciclovir**
 - ne sont pas liés aux protéines plasmatiques
 - sont peu métabolisés par le foie
- Dans ce contexte, **aucune adaptation posologique** n'est à prévoir en cas d'insuffisance hépatocellulaire



Quelques exemples

Contraceptifs oraux

- **Lithiase** : Effet supersaturant des œstrogènes sur la bile
- **Adénomes hépatiques** :
Spécifiques des œstrogènes
 - Imposent l'arrêt de la contraception.
 - Régression à l'arrêt possible
- **Ictère** : du à des phénomènes métaboliques provoqués par le composant œstrogène



Quelques exemples

Benzodiazépines

- leur métabolisme est **réduit** en cas d'insuffisance hépatique, ce qui prolonge leur demi-vie d'élimination
- De ce fait, il est nécessaire de **réduire la posologie de 2-3 fois** par rapport à la posologie habituelle



Sommaire

- Généralités
- Physiologie hépatique
- Biotransformation des médicaments dans le foie
- Facteurs influençant le métabolisme hépatique des médicaments
- Mécanismes de la toxicité hépatique des médicaments
- Conséquences pharmacologiques de l'insuffisance hépatocellulaire
- Anomalies observées
- Règles d'administration des médicaments en cas d'insuffisance hépatique
- **Médicaments contre-indiqués chez l'insuffisant hépatique**
- Médicament idéal chez l'insuffisant hépatique

Médicaments contre-indiqués chez l'insuffisant hépatique

- **SEDATIFS** : anxiolytiques, neuroleptiques, anti-histaminiques
- Avec risque **hémorragique** : AVK, aspirine, fibrinolytique, héparines

Sommaire

- Généralités
- Physiologie hépatique
- Biotransformation des médicaments dans le foie
- Facteurs influençant le métabolisme hépatique des médicaments
- Mécanismes de la toxicité hépatique des médicaments
- Conséquences pharmacologiques de l'insuffisance hépatocellulaire
- Anomalies observées
- Règles d'administration des médicaments en cas d'insuffisance hépatique
- Médicaments contre-indiqués chez l'insuffisant hépatique
- **Médicament idéal chez l'insuffisant hépatique**

Médicament idéal chez l'insuffisant hépatique

- Administration unique.
- Médicaments gazeux ou volatils, éliminés ainsi que leurs éventuels métabolites par voie pulmonaire.
- Médicaments à excrétion rénale prédominante sous forme inchangée.
- Médicaments éliminés par voie hépatique pour moins de 30 % et à marge thérapeutique élevée
- Fixation faible aux protéines plasmatiques