

Métabolisme des médicaments : quel impact de la cirrhose ?

Journée Cancéropole CLARA – 1^{er} décembre 2020

Dr Elodie Gautier-Veyret

UFR Médecine Grenoble

Laboratoire de Pharmacologie, Pharmacogénétique et Toxicologie, CHU Grenoble Alpes

Laboratoire HP2 INSERM U1042

Liens d'intérêt

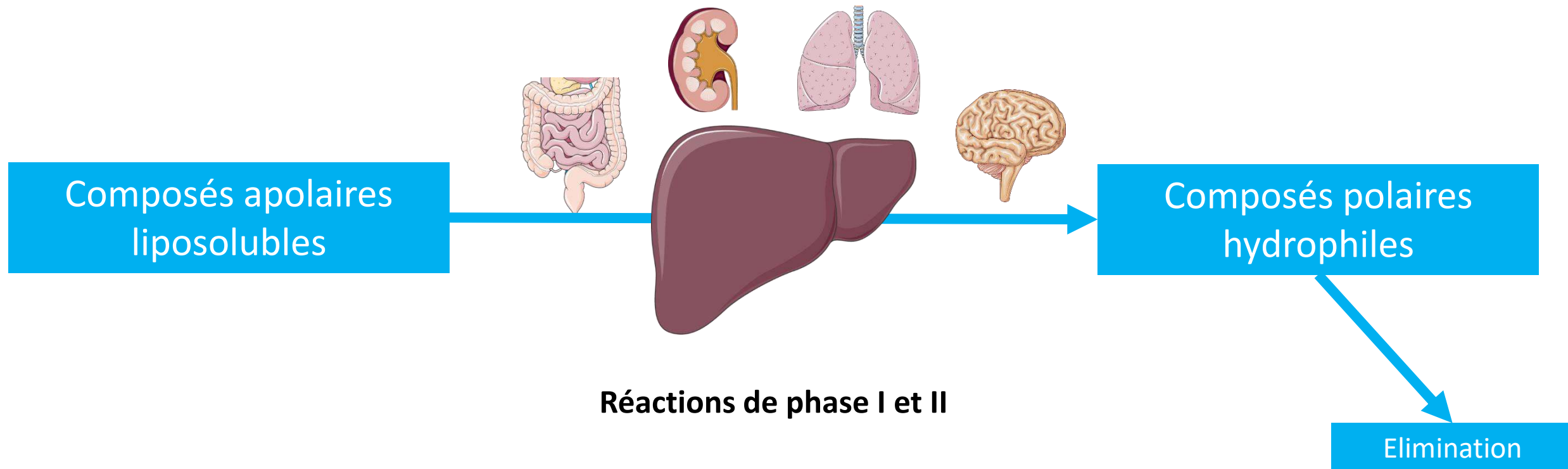
- Activité d'orateurs
 - Gilead
- Projets de recherche
 - MSD
 - Pfizer

Plan

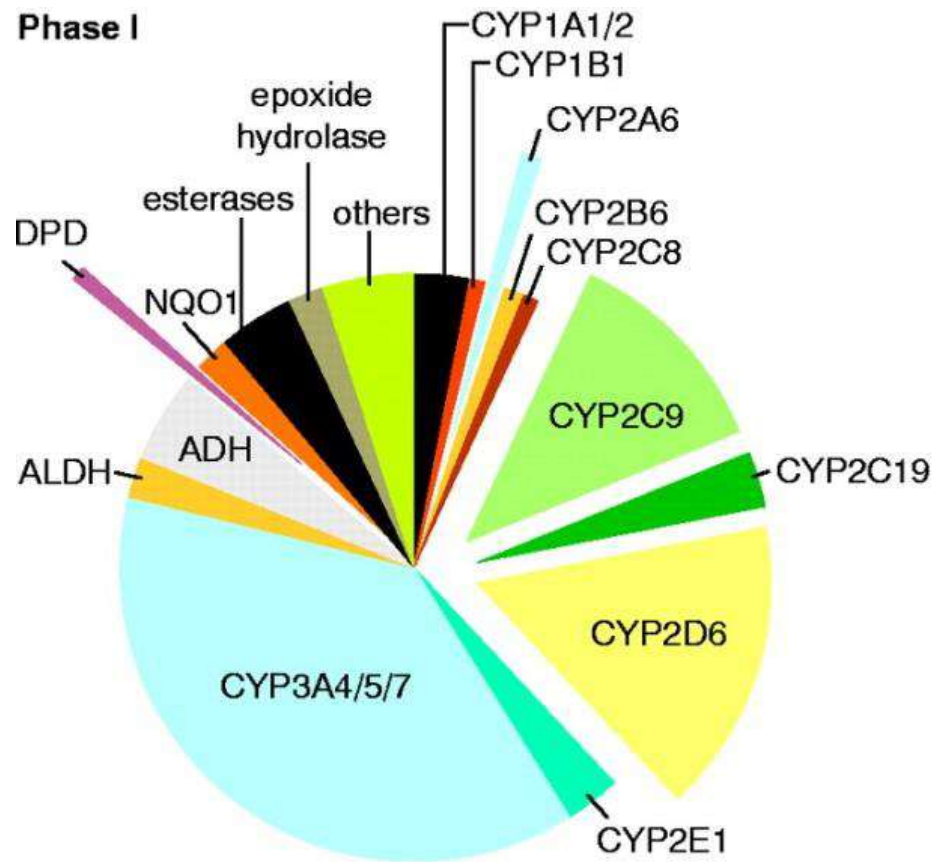
- Généralités sur la métabolisation des médicaments
- Modifications pharmacocinétiques du patient cirrhotique
- Exemples

Métabolisation des médicaments

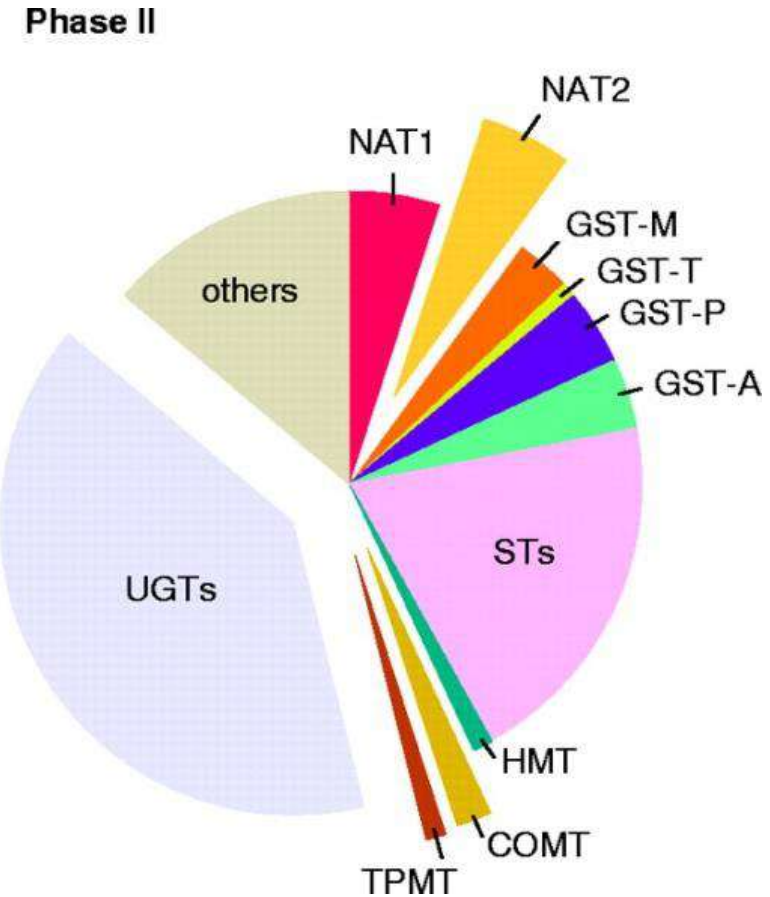
- Conversion chimique d'une substance en une autre
- Finalité : détoxification de l'organisme



Enzymes impliquées



**Réaction d'oxydation
Zone centrolobulaire**

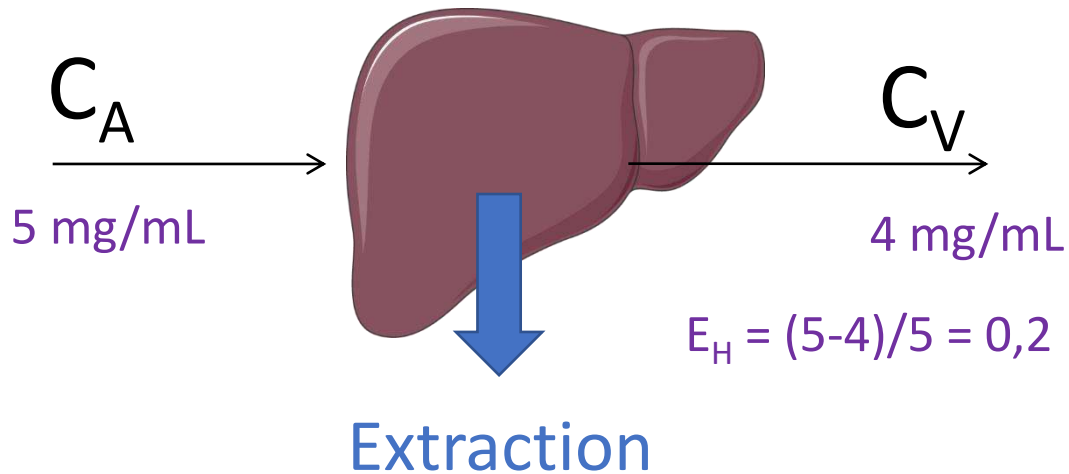


**Réaction de conjugaison
Zone périportale**

Notion de clairance hépatique

Clairance hépatique = Volume de sang épuré d'une substance par unité de temps (L/h ou ml/min)

$Cl_H = \text{débit sanguin hépatique} \times \text{coeff. d'extraction hépatique (E)}$



Coeff. d'extraction hépatique $E_H = \frac{(C_A - C_V)}{C_A}$

E_H **élevé** ($> 0,7$)

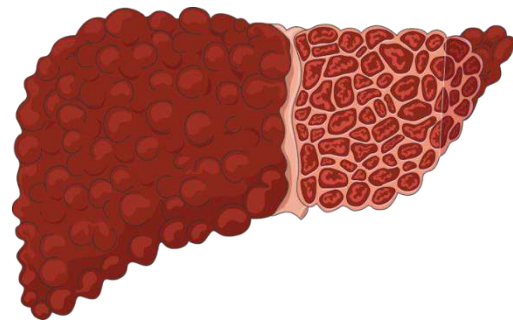
\Rightarrow Clairance « débit-dépendant »

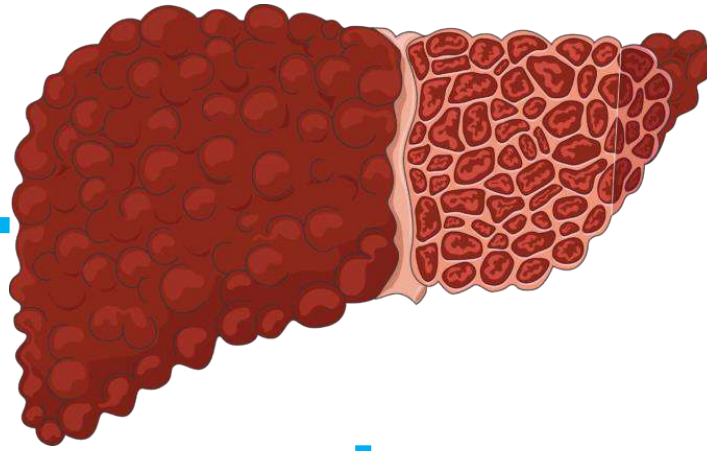
E_H **faible** ($< 0,3$)

\Rightarrow Clairance « enzyme dépendant »

Modifications pharmacocinétiques chez le patient cirrhotique

focus sur la métabolisation





↘ Synthèse protéique

↗ fraction libre des médicaments



Toxicité potentielle

Uniquement si FPP > 90%

↘ Capacité d'épuration

↘ Clairance hépatique
(↘ Nb d'hépatocytes, ↘ expression et activité CYP)



Accumulation du médicament

Variabilité ++++

↘ fonction exocrine

↘ Elimination biliaire
(↘ Absorption)

Uniquement en cas de cholestase

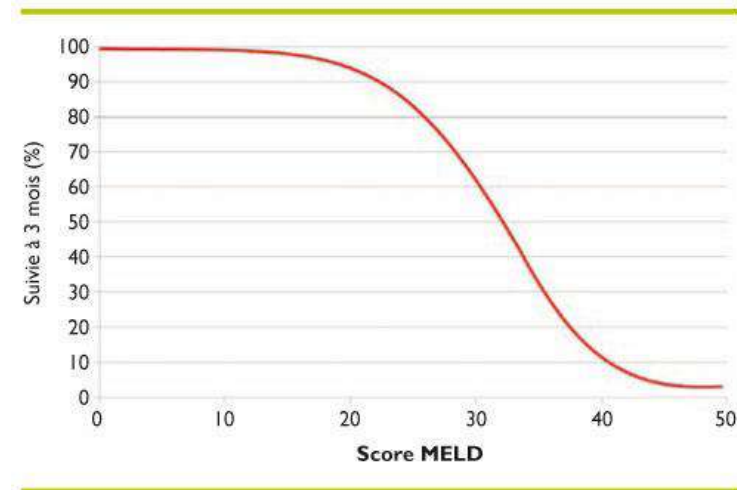
Evaluation des perturbations pharmacocinétiques

Score de Child-Pugh

Score de Child-Pugh			
Points	1	2	3
Albuminémie (g/L)	>35	30–35	<30
Ascite	absente	modérée	abondante
Encéphalopathie	absente	grade I–II	grade III–IV
Bilirubinémie (mg/L)	<20	20–30	>30
TP (%)	>70	50–70	<50
Classe A (5–6 points)	mortalité à 3 mois :		4%
Classe B (7–9 points)			14%
Classe C (10–15 points)			51%

Score de MELD

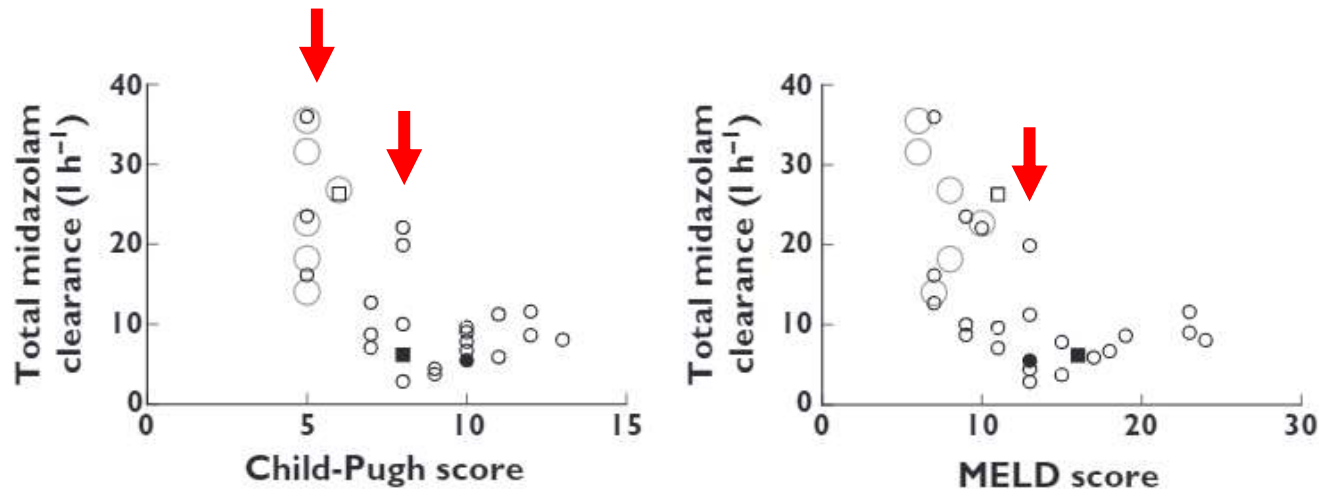
- Créatininémie, INR, Bilirubine totale



Score de gravités peu corrélés aux altérations pharmacocinétiques du patient cirrhotique

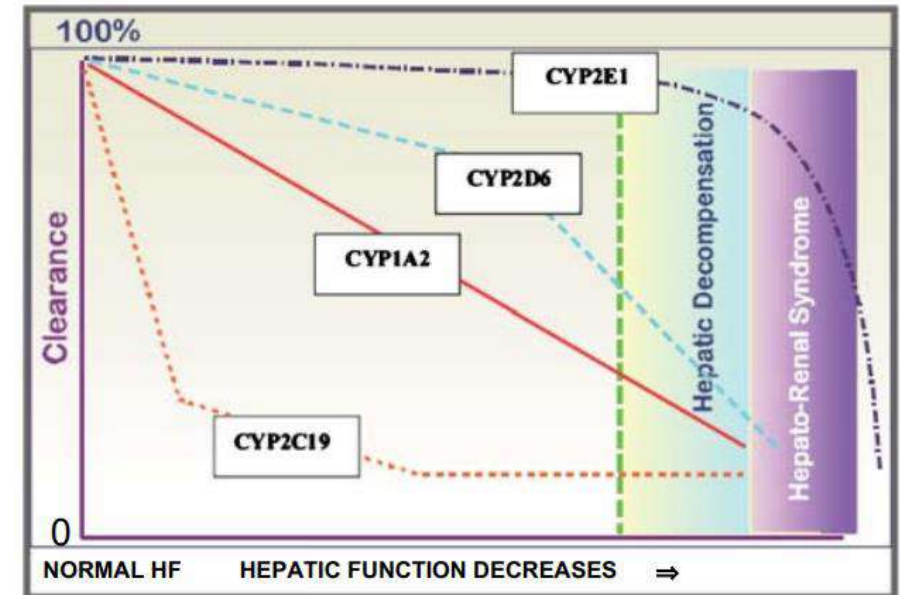
Score de gravité et altération du métabolisme médié par les CYP450

Importante variabilité de l'activité du CYP3A4



Albarmawi et al, Brit J Clin Pharm 2013

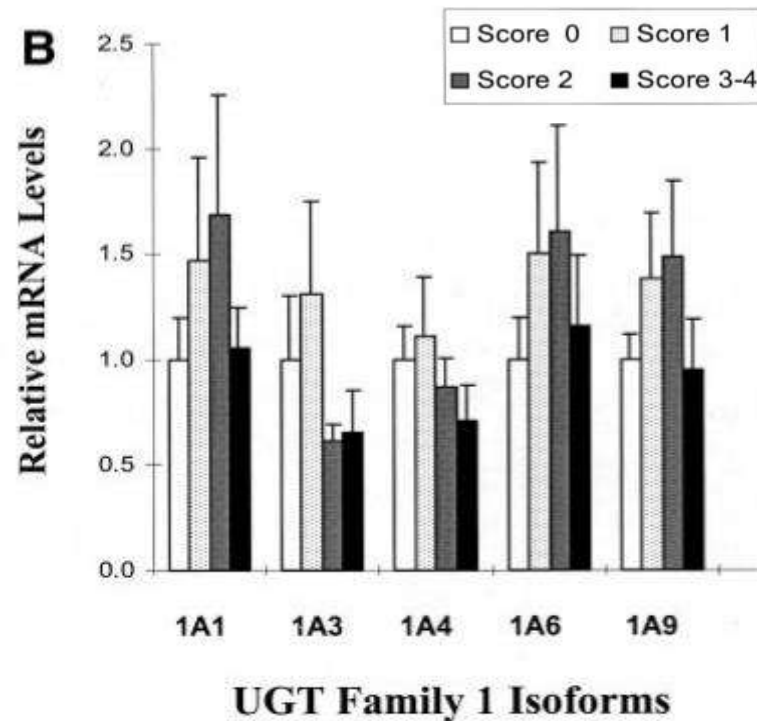
Altération variable en fonction des différents CYPs



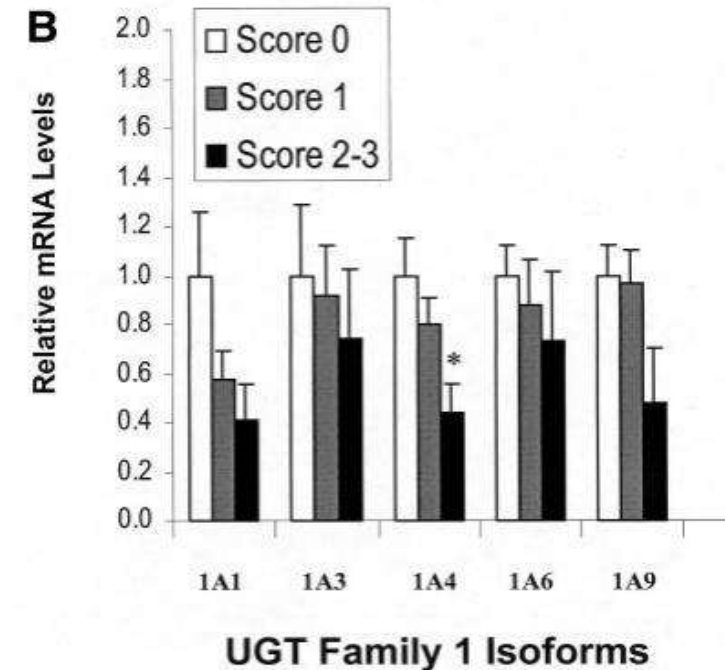
Verbeeck, Eur J Clin Pharmacol 2008

Expression des enzymes de phase II

Pas de lien entre score fibrose et expression des UGT1A



Lien entre inflammation et expression des UGT1A



Utilisation de substrats-tests

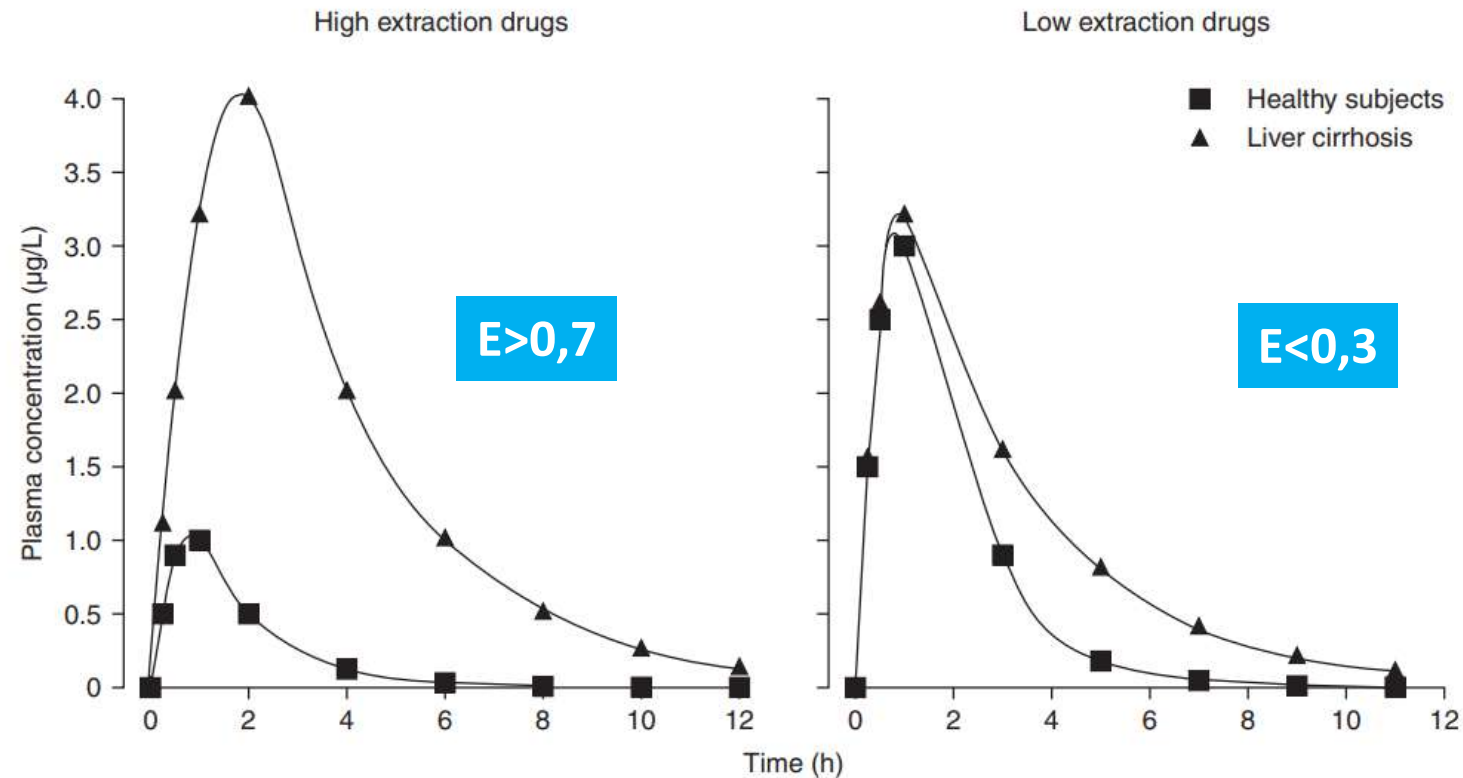
Substance (route of administration)	Hepatic extraction (%)	Metabolism	Clinical use	Reference
Serum bile acids (endogenous)	>90	Hydroxylation and conjugation, enterohepatic cycling	May be useful for estimation of porto-systemic shunt	20
Indocyanine green (IV)	90	Biliary excretion	Estimation of hepatic blood flow	21
Galactose (IV)	95	Rate-limiting step is phosphorylation	First-order elimination reflects 'functional hepatic capacity' Extrahepatic metabolism is problematic	22
Sorbitol (IV)	>80		Estimation of hepatic blood flow	23
Lidocaine (IV)	80	CYP3A		24
Dextropropoxyphene (PO)	70	CYP3A	Ratio norpropoxyphene/d-propoxyphene may be useful to estimate proto-systemic shunt	25
Erythromycin (IV)	30	CYP3A	CO ₂ exhalation is used as a marker of CYP3A activity	26
Antipyrine (PO)	5	Different CYPs	Reflects activity of different CYPs	27
Aminopyrine (IV)	<30	Different CYPs	CO ₂ exhalation is used as a marker of general CYP activity	28
Caffeine (PO, IV)	<30	CYP1A2, NAT2	CO ₂ exhalation mainly measures activity of CYP1A2	29

CYP = cytochrome P450; **IV** = intravenous; **NAT2** = N-acetyltransferase type 2; **PO** = oral.

Approche chronophage, invasive et peu pertinente
 ⇒ Non utilisée en pratique courante

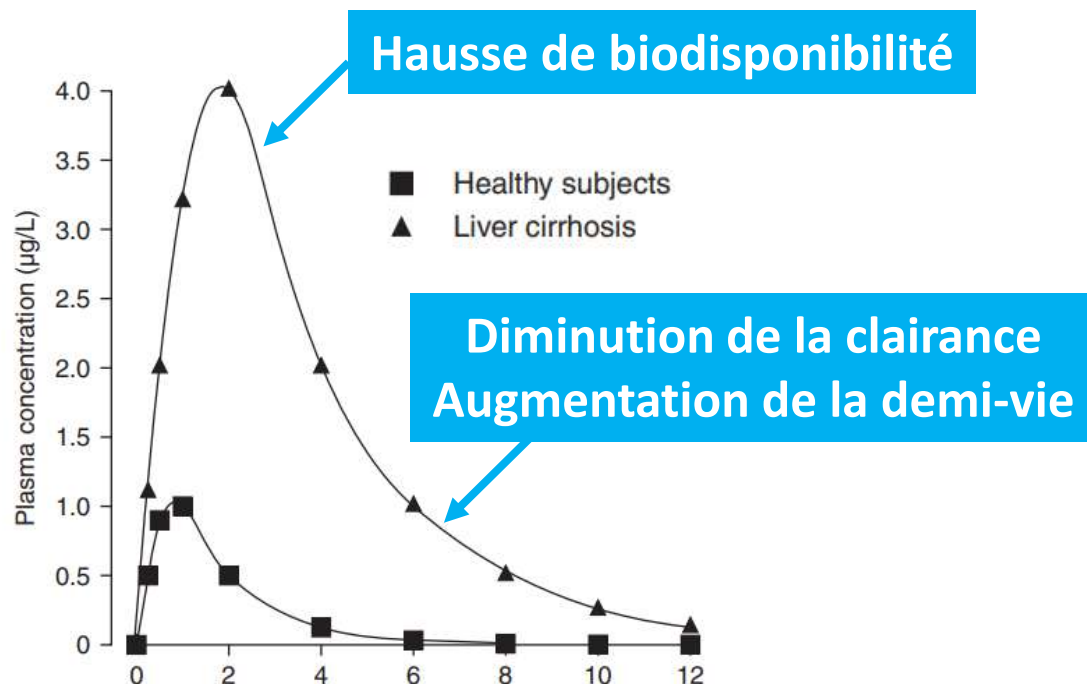
Classification des médicaments

- Sur la base de leur **coefficient d'extraction hépatique**



Médicaments à haut coefficient d'extraction hépatique

- Clairance hépatique **dépendante du débit sanguin hépatique**
- Effet de 1^{er} passage hépatique important en temps normal



Delco et al, Drug safety 2005

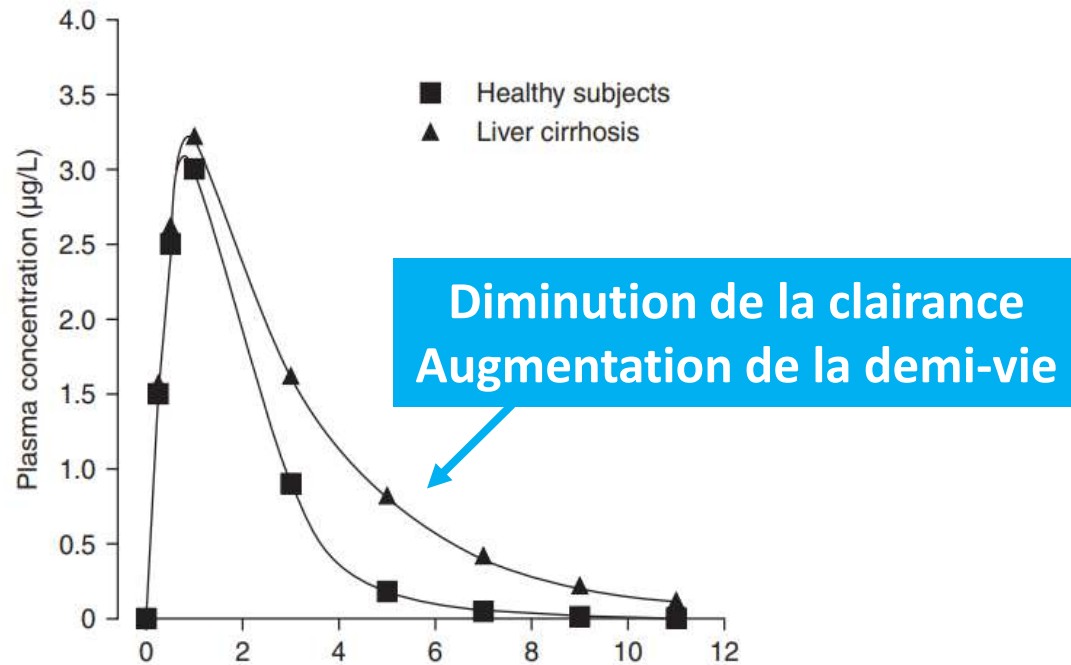
Conduite à tenir

- ↘ posologie initiale *per os*
- ↘ posologie d'entretien (↘ dose et/ou ↗ intervalle entre prises)
- Surveillances biologique et clinique
- Suivi thérapeutique pharmacologique

Exemples : morphine, tramadol, bloqueurs des canaux calciques, beta-bloquant

Médicaments à faible coefficient d'extraction

- Clairance hépatique **dépendante des capacités enzymatiques et de la liaison aux protéines plasmatiques**



Delco et al, Drug safety 2005

Conduite à tenir

- ↘ posologie d'entretien (↘ dose ou ↗ intervalle entre prises)
- Surveillances biologique et clinique
- Suivi thérapeutique pharmacologique

Exemples : paracétamol, citalopram, alprazolam, cyclophosphamide

Limites de cette classification des médicaments

- Coefficient d'extraction hépatique des médicaments pas toujours disponible
- Autres altérations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

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

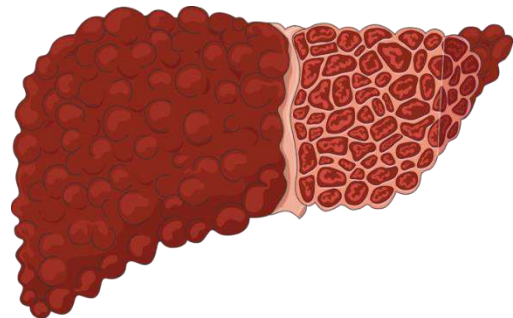
Buyse, Réanimation 2007



Difficulté à prédire la réponse pharmacologique



Quelques exemples cliniquement pertinents



Prescription de médicaments et cirrhose

Drug Safety (2019) 42:539–546
<https://doi.org/10.1007/s40264-018-0744-1>

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE



Prevalence of Drug Prescriptions and Potential Safety in Patients with Cirrhosis: A Retrospective Real-World Study

Rianne A. Weersink^{1,2} · Katja Taxis² · Joost P. H. Drenth³ · Eline Houben⁴ · Herold J. Metselaar⁵ · Sander D. Borgsteede^{1,6}

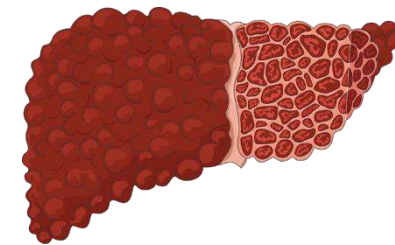
Total

No. of patients	5618 (100.0)
Sex	
Male	3339 (59.4)
Female	2279 (40.6)
Age, years [mean ± SD]	60.7 ± 12.5
Years of follow-up [median (IQR)]	3 (1–7)
Reason for end of follow-up	
Liver transplantation	179 (3.2)
31 December 2015	3278 (58.3)
Other (died or transferred out of the database)	2161 (38.5)
Unique drug prescriptions in the first year of follow-up [median (IQR)]	9 (5–14)
Unique drug prescriptions during total follow-up [median (IQR)]	28 (18–43)

Prescriptions à risque:

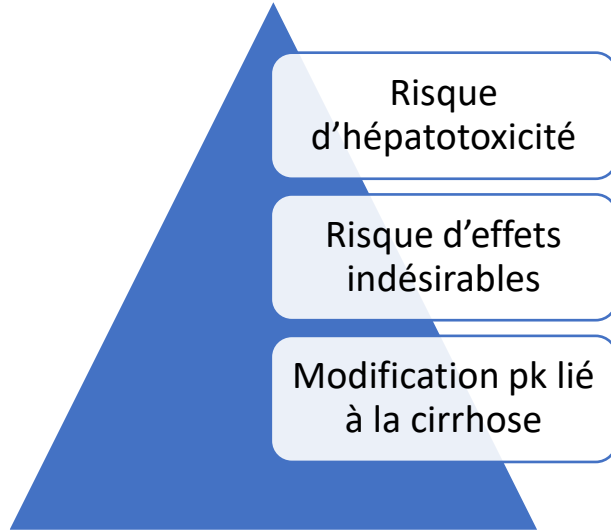
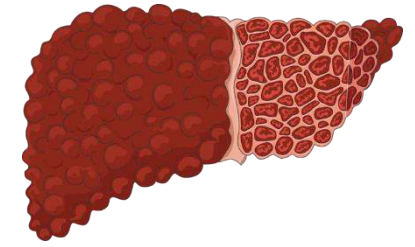
- ✓ Pantoprazole
- ✓ Atorvastatine
- ✓ AINS

Inhibiteurs de la pompe à protons chez le sujet cirrhotique



- Privilégier **esomeprazole** à une dose maximale de 20mg/j (ou oméprazole et rabéprazole)
 - IPP avec coefficient d'extraction hépatique intermédiaire
 - Part de métabolisation assurée par CYP2C19 moindre pour esomeprazole vs oméprazole
- Pantoprazole et lansoprazole à éviter
 - Coefficient d'extraction hépatique faible (vs intermédiaire pour autres IPP)
 - Exposition multipliée d'un facteur 4 à 8

Antalgiques chez le sujet cirrhotique

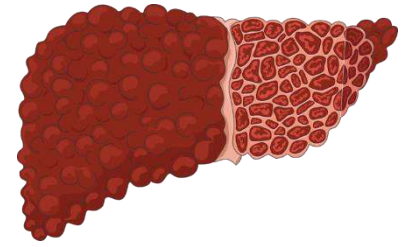


- Douleur souvent insuffisamment traitée chez sujet cirrhotique
- AINS souvent prescrits MAIS
 - Hépatotoxicité directe
 - Risques hémorragique et rénal

Conduite à tenir

- AINS à éviter +++ (CI sur insuffisance hépatocellulaire)
- Paracétamol utilisable sur courte durée à 2 à 3 g/j
- Opioides utilisables
 - préférer les médicaments glucuroconjugués (morphine, hydromorphone, buprénorphine)
 - Réduction de la posologie

Take home message



- **Diminution de la métabolisation des médicament au cours de la cirrhose**
- **Variabilité** de cette diminution du métabolisme des médicaments
 - Scores peu corrélés aux altérations métaboliques
 - Enzymes de phase I plus touchées que enzymes de phase II
 - CYP2C19 plus touché que autres CYP
- En pratique
 - **Adaptation posologique sur la base du coefficient d'extraction hépatique**
 - Préférer les **médicaments métabolisés par des enzymes de phase II**
 - Ne pas oublier les autres altérations pharmacocinétiques-pharmacodynamiques
 - Utilisation de plateformes en ligne (DDI-predictor ou www.drugsinlivercirrhosis.org)

Remerciements



- Organisateurs de cette journée
- Membres du Laboratoire de Pharmacologie, Pharmacogénétique et Toxicologie, CHU Grenoble Alpes
- M Lepelley, M Minoves, A Tanty

Références/ressources

- *Weersink et al., Evidence-Based Recommendations to Improve the Safe Use of Drugs in Patients with Liver Cirrhosis. Drug Safety 2018*
- *Weersink et al., Safe use of medications in patients with cirrhosis : pk-pd considerations. Exp Op Drug Metab Toxicol 2019*
- *Delco et al., Dose Adjustment in Patients with Liver Disease, Drug Safety 2005*
- *Innaurato et al., Antalgie chez les patients avec une atteinte hépatique. Rev Med Suisse 2015*
- *DDI Predictor – Prédiction des modifications pharmacocinétiques en cas de cirrhose*
- *Delco et al. , Dose Adjustment in Patients with Liver Disease. Drug safety 2005*
- *Lydia Tchambaz et al., Dose Adaptation of Antineoplastic Drugs in Patients with Liver Disease. Drug Safety 2006*
- <https://www.drugsinlivercirrhosis.org/>