

## Élimination rénale ou hépatique?

# Adaptation de la dose en cas de troubles de l'élimination – partie 2: insuffisance hépatique

Evangelia Liakoni<sup>a,b</sup>, Manuel Haschke<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital, Universitätsspital Bern, Universität Bern

<sup>b</sup> Institut für Pharmakologie, Universität Bern



Avec les reins, le foie est l'un des principaux organes d'élimination des médicaments dans l'organisme humain. En cas d'insuffisance hépatique ou de cirrhose, l'absence d'adaptation du dosage des médicaments peut entraîner une accumulation et des symptômes de toxicité. Les connaissances relatives aux principes d'adaptation de la dose, mais aussi aux propriétés des substances concernées, sont donc essentielles pour accompagner le patient de manière optimale et pour éviter les effets indésirables dus aux médicaments.

## Introduction

Le rein et le foie sont les deux principaux organes d'élimination des médicaments dans l'organisme humain. Toute perturbation ou diminution de leur fonction peut par conséquent entraîner des troubles de l'élimination et une accumulation des substances concernées, pouvant s'accompagner de conséquences graves. Comme cela a déjà été mentionné dans la première partie de cet article (Adaptation de la dose en cas de troubles de l'élimination – partie 1: insuffisance rénale), qui a été publiée dans le dernier numéro de *Primary and Hospital Care* [1], la valeur  $Q_0$  indique la part de la dose qui n'est pas éliminée sous forme de principe actif intact *par voie rénale*. Par conséquent, pour une valeur  $Q_0 > 0,5$  (substance principalement métabolisée), la fonction hépatique constitue le principal facteur d'élimination et, en cas d'insuffisance hépatique ou de cirrhose, une adaptation de la dose doit être envisagée.

Dans la première partie de cet article, les principes les plus importants pour l'adaptation de la dose en cas d'insuffisance rénale ont été exposés [1]. Le présent article (2<sup>e</sup> partie) présente les principes essentiels d'adaptation de la dose en présence d'une insuffisance hépatique.

## Insuffisance hépatique/cirrhose hépatique

Contrairement à la clairance de la créatinine au niveau du rein, aucun paramètre permettant d'évaluer simplement la fonction organique n'est malheureusement connu pour le foie [2]. Le score Child-Pugh est utilisé dans le quotidien clinique afin d'estimer le pronostic chez les patients atteints de cirrhose [3]; il ne fournit toutefois aucune information directe sur la capacité du foie à absorber et métaboliser les médicaments à partir du sang (clairance hépatique,  $Cl_h$ ). La  $Cl_h$  est définie comme le volume sanguin épuré («cleared») par le foie par unité de temps. La  $Cl_h$  est proportionnelle au débit sanguin ( $Q$ ) et à l'extraction hépatique ( $E_h$ ) de la substance en question. La  $Cl_h$  est déterminée à l'aide de la formule suivante:

$$Cl_h = E_h \times Q = (f_u \times Cl_i) \times Q / (f_u \times Cl_i) + Q$$

$Cl_i$  représentant la capacité du foie à métaboliser un médicament sans aucun facteur limitant et  $f_u$  la fraction non liée ou libre d'un médicament [4].

Lors d'une consultation normale, la plupart des paramètres mentionnés ci-dessus ne sont pas présents, ce qui rend l'évaluation de la clairance hépatique pratiquement impossible. Sur la base des connaissances relatives aux altérations qui ont lieu en cas d'insuffisance hépatique ou de cirrhose, il est toutefois possible, mal-

gré ces restrictions, d'émettre des recommandations empiriques concernant l'adaptation de la dose dans de nombreuses situations.

Les patients atteints de cirrhose hépatique sont susceptibles de présenter non seulement un métabolisme réduit, mais aussi une baisse du débit sanguin à travers le foie [5] ainsi qu'un débit sanguin accru aux abords du foie (ce que l'on appelle des «*shunts*») [4]. Cela peut entraîner une augmentation de la biodisponibilité des substances prises par voie orale. Les médicaments qui sont déjà en grande partie métabolisés lors du premier passage à travers le foie (on parle d'«effet de premier passage» élevé) en cas de fonction hépatique normale sont les principaux concernés. Selon que les différents médicaments présentent un taux d'extraction hépatique élevé ou faible (ou un effet de premier passage élevé ou faible), les substances éliminées principalement par voie hépatique (avec une valeur  $Q_0 > 0,5$ ) peuvent être classées en sous-catégories [2].

Pour les médicaments à forte extraction hépatique (exemples dans tab. 1), non seulement la clairance diminue en cas de cirrhose, mais la biodisponibilité augmente également, car l'effet de premier passage est supprimé (par ex. la biodisponibilité du propranolol est normalement d'env. 10% et elle est >50% en cas de cirrhose [6]). C'est pourquoi en cas d'administration orale de ces substances, la dose initiale et la dose d'entretien doivent toutes deux être réduites (jusqu'à >50%).

En revanche, pour les substances à faible extraction hépatique (exemples dans tab. 2), aucune augmentation cliniquement significative de la biodisponibilité

n'est généralement attendue en cas de cirrhose, puisque celle-ci est déjà élevée chez les personnes saines, mais la clairance hépatique peut être réduite [2]. Ainsi, le dosage initial de ces substances peut avoir lieu normalement, mais la dose d'entretien doit être réduite et adaptée avec précaution en cours d'évolution en fonction des signes cliniques. Ces considérations valent pour la prise orale d'un médicament. Même pour les substances à forte extraction hépatique, il n'existe aucun effet de premier passage en cas d'administration intraveineuse puisque les médicaments sont administrés directement dans la circulation systémique. Dans ce cas, même pour les substances à forte extraction hépatique, seule la dose d'entretien doit être adaptée [2].

Outre l'extraction hépatique, la voie exacte de métabolisation de la substance est essentielle: étant donné qu'en cas de cirrhose hépatique, les réactions de phase I (dépendant du cytochrome P450) sont plus fortement concernées que les réactions de phase II (par ex. glucuroconjugaison) [4], il convient, dans la mesure du possible, de privilégier chez ces patients les médicaments uniquement métabolisés par des réactions de phase II, en utilisant par exemple l'oxazépam (Seresta®) au lieu du diazépam (Valium®).

Il convient par ailleurs de mentionner que les patients atteints d'insuffisance hépatique réagissent souvent de manière plus sensible aux médicaments, même si la pharmacocinétique n'a pas (encore) énormément changé [2]. Cela vaut particulièrement pour les substances agissant au niveau du système nerveux central, qui doivent donc être dosées avec prudence. En outre, la cirrhose hépatique peut également s'accompagner d'une altération d'autres paramètres (par ex. augmentation du volume de distribution en cas d'ascite, baisse de la clairance rénale – malgré des valeurs normales de créatinine dans certains cas [7]), qui influencent la pharmacocinétique.

## Résumé

Pour résumer, en cas d'insuffisance hépatique ou de cirrhose, le métabolisme et l'élimination de nombreux médicaments sont réduits. Un pronostic exact est toutefois difficile en raison de différences prononcées entre les individus. En présence d'une détérioration de la fonction hépatique, les substances métabolisées par des réactions de phase II sont moins concernées que les substances éliminées par des réactions de phase I (cytochrome). En ce qui concerne les substances à forte extraction hépatique, l'exposition totale augmente en partie fortement en raison la biodisponibilité supérieure et de l'élimination plus lente. C'est pourquoi

**Tableau 1:** Sélection de substances à fort taux d'extraction hépatique ( $E_h > 0,6$ ).

Antidépresseurs	Sertraline, miansérine, venlafaxine, trimipramine
Antipsychotiques	Quétiapine, chlorprothixène
Opiacés / antagonistes	Morphine, hydromorphone, tapentadol, naloxone, naltrexone
Immunosuppresseurs	Tacrolimus, sirolimus, ciclosporine
Antagonistes calciques	Nifédipine, vérapamil
Bêtabloquants	Propranolol, métoprolol
Hypnotiques	Midazolam

Liste exhaustive voir [2].

**Tableau 2:** Sélection de substances à faible taux d'extraction hépatique ( $E_h < 0,3$ ).

Somnifères	Zolpidem, oxazépam, lorazépam, diazépam
Antidépresseurs	Fluoxétine, citalopram, maprotiline, trazodone
Antiépileptiques	Lévétiracétam, lamotrigine, valproate, phénytoïne, carbamazépine
Analgésiques	Paracétamol, méthadone
Anticoagulants	Phénprocoumone, acénocoumarol

Liste exhaustive voir [2].

Insuffisance rénale et hépatique	Reproduction/allaitement	Autres risques	Allergies/intolérances	Interactions médicamenteuses	Interactions aliments-médicaments	Données pour les sportifs
Titre	Relevance		Détails			Source
Insuffisance rénale, légère (Clcr ≥60-89 ml/min)		Aucune adaptation posologique nécessaire				Info prof.
Insuffisance rénale, modérée (Clcr ≥30-59 ml/min)		Aucune adaptation posologique nécessaire				Info prof.
Insuffisance rénale, sévère (Clcr ≥15-29 ml/min)		Aucune adaptation posologique nécessaire				Info prof.
Insuffisance rénale, terminale (Clcr <15 ml/min)		Aucune adaptation posologique nécessaire				Info prof.
Insuffisance hépatique, légère (Child-Pugh A)		Adaptation posologique nécessaire				Info prof.
Insuffisance hépatique, modérée (Child-Pugh B)		Adaptation posologique nécessaire				Info prof.
Insuffisance hépatique, sévère (Child-Pugh C)		Adaptation posologique nécessaire				Info prof.

**Figure 1:** Profil CDS (*Clinical Decision Support*). Exemple d'un profil CDS avec recommandations de dosage en cas d'insuffisance rénale et hépatique. L'information est gratuitement accessible à tous les professionnels de la santé de Suisse disposant d'un identifiant Swiss-Rx sur [www.compendium.ch](http://www.compendium.ch).

elles doivent si possible être évitées chez les patients présentant un trouble de la fonction hépatique. Si cela est impossible, la dose orale initiale doit être réduite d'au moins 50% et la dose d'entretien déterminée par un titrage minutieux. Pour les substances à faible taux d'extraction, seule la dose d'entretien doit être réduite. Lorsqu'aucune donnée d'étude n'est disponible, la dose d'entretien normale peut, selon une estimation approximative, être réduite de 25–50% en cas d'insuffisance hépatique de degré faible (Child-Pugh A) et de 50–75% en cas d'insuffisance hépatique de degré moyen (Child-Pugh B).

Des recommandations de dosage concernant de nombreux médicaments se trouvent sur [www.compen-](http://www.compen-)

## Résumé pour la pratique

La valeur  $Q_0$  d'un médicament permet de savoir si celui-ci est éliminé principalement par voie rénale ou par voie hépatique. Pour les substances éliminées principalement par voie hépatique, c'est surtout le taux d'extraction hépatique de la substance qui est déterminant pour l'adaptation de la dose en cas d'insuffisance hépatique: pour les substances à fort taux d'extraction hépatique, la dose initiale et la dose d'entretien doivent être réduites en cas d'administration orale, tandis que pour les substances à faible taux d'extraction, il convient de réduire uniquement la dose d'entretien.

Correspondance:  
Dr. med. Evangelia Liakoni  
Freiburgstrasse 8  
CH-3010 Bern  
[evangelia.liakoni\[at\]insel.ch](mailto:evangelia.liakoni[at]insel.ch)

dium.ch → sélectionner le médicament → informations supplémentaires → profil CDS (*Clinical Decision Support Profile*, voir fig. 1).

Dans la mesure du possible, une mesure du taux est recommandée dans les cas complexes ou chez les patients dont l'altération de la fonction hépatique est grave ou difficile à évaluer. En principe, il convient pour la plupart de ces patients de débiter par une dose faible et d'augmenter progressivement la dose avec prudence, tout en observant les interactions et les effets indésirables.

## Références

- Liakoni E, Haschke M. Adaptation de la dose en cas de troubles de l'élimination – partie 1: insuffisance rénale. *Prim Hosp Care Med Int Gen.* 2018;18(07):122–4.
- Delcò F, Tchambaz L, Schlienger R, Drewe J, Krähenbühl S. Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Saf.* 2005;28(6):529–45.
- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646–9.
- Morgan DJ, McLean AJ. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in patients with liver disease. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1995;29(5):370–91.
- Miyajima H, Nomura M, Muguruma N, Okahisa T, Shibata H, Okamura S, et al. Relationship among gastric motility, autonomic activity, and portal hemodynamics in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16(6):647–59.
- Taegtmeier AB, Haschke M, Tchambaz L, Buylaert M, Tschöpl M, Beuers U, et al. A study of the relationship between serum bile acids and propranolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with liver cirrhosis and in healthy controls. *PLoS One.* 2014;9(6):e97885.
- Takabatake T, Ohta H, Ishida Y, Hara H, Ushioji Y, Hattori N. Low serum creatinine levels in severe hepatic disease. *Arch Intern Med.* 1988;148(6):1313–5.