

Oncologie thoracique

Médicaments

et

Insuffisance hépatique



Insuffisance hépatique / Médicaments

Conséquences

et

Cause



Insuffisance hépatique / Médicaments

Conséquences

et

Cause



MEDICAMENTS

Liposolubles le + souvent

- accès aux tissus, aux récepteurs
 - passage des barrières
 - mais non éliminables comme tels
- transformation en métabolites
hydrosolubles pour les éliminer

MEDICAMENTS

→ FOIE

Assure le métabolisme

et

Permet l'élimination

des médicaments et des xénobiotiques

MEDICAMENTS

METABOLISME

→ **phase 1** (oxydatif)

Fonctionnalisation pour conjugaison

MÉDICAMENTS

Métabolisme

Systeme des CYP-450

MEDICAMENTS

Les CYP450

<u>1A2</u>	<u>13%</u>
2A6	4%
<u>2C8/9/10/19</u>	<u>20%</u>
2D6	1-5%
2E1	7%
<u>3A4</u>	<u>30%</u>



MEDICAMENTS

METABOLISME

→ **phase 2** (conjugaison)

acide glucuronique

glutathion

sulfate

Formation du complexe **hydrosoluble**

MEDICAMENTS

METABOLISME HEPATIQUE

- dépendant de l'intégrité du foie
 - induit et/ou inhibé
- source d'interactions médicamenteuses
- variabilité d'expression très importante
 - intraindividuelle
 - interindividuelle



MEDICAMENTS

METABOLISME HEPATIQUE

- difficilement mesurable
- peu de facteurs prédictifs
- varie dans le temps avec chaque
 - patient
 - *médicament*



MEDICAMENTS

Rappel physiologique

$$\text{Cl. hépatique d'un médicament} = F \times \frac{C_1 - C_0}{C_1}$$

F : débit sanguin hépatique artériel et veineux

C₁ : concentration du médicament dans le sang afférent

C₀ : concentration du médicament dans le sang efférent (liée au métabolisme)

C₁-C₀ : coefficient d'extraction du médicament

C₁



MEDICAMENTS

Rappel physiologique

$$\text{Cl. hépatique d'un médicament} = F \times \frac{C_1 - C_0}{C_1}$$

Forte extraction → Cl hép « F » dépendant (débit cardiaque)

Moyenne ou faible extraction → Cl hép «métabolisme-dépendant»

Effet de premier passage hépatique

- réduit si insuffisance hépatocellulaire sévère
- accumulation du médicament (propranolol, morphine)



MEDICAMENTS

METABOLISME

Hydrosoluble

→ éliminable



MEDICAMENTS

ELIMINATION

biliaire rare (rétention biliaire et accumulation)

surtout ré nale

Insuffisance hépatique

Aiguë

ou

Chronique



Insuffisance hépatique

Aiguë

ou

Chronique



Insuffisance hépatique

Aiguë

Facteur V < 50%

Encéphalopathie

✓ Fulminante (<2 semaines)

✓ Subfulminante (2 semaines à 3 mois)



Insuffisance hépatique aiguë

Autres signes

Diminution du fibrinogène plasmatique
Diminution des facteurs II, V, VII, IX et X

Hypertension portal

Infections

Modifications pharmacodynamiques (benzodiazépines, diurétiques)

Atteinte rénale



Insuffisance hépatique aiguë

Métabolisme hépatique

Fortement perturbé si l'insuffisance hépatique

- est d'installation très rapide
- est profonde (encéphalopathie)
- s'accompagne d'une cytolyse majeure
- s'accompagne de troubles de la coagulation
- s'accompagne d'une atteinte rénale



Insuffisance hépatique aiguë

Prise en charge en milieu spécialisé

Défaillance multiviscérale

Savoir attendre ...



Insuffisance hépatique

Aiguë

et

Chronique



Insuffisance hépatique chronique

Installation progressive

Retentissement

- Métabolique dans les formes avancées
- Pharmacocinétique lié aux atteintes associées
 - insuffisance cardiaque
 - insuffisance rénale



Insuffisance hépatique chronique

Scores de « gravité »

✓ Child Pugh

✓ MELD

✓ Maddrey



Insuffisance hépatique chronique

Child Pugh

Calcul du score de Child Pugh			
	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie (grade)	Absente	Grade I et II	Grade III et IV
Ascite	Absente	Minime	Modérée
Bilirubine totale ($\mu\text{mol/L}$)	< 35	35 à 50	> 50
Albumine (g/L)	> 35	28 à 35	< 28
Taux de prothrombine (%)	> 50	40 à 50	< 40

La gravité est croissante avec la valeur du score :

entre 5 et 6 points : classe A

entre 7 et 9 points : classe B

entre 10 et 15 points : classe C

En cas de cirrhose compensée, la plupart des malades sont en classe A.

La cirrhose décompensée correspond à une classe B ou C.



Insuffisance hépatique aiguë

Encéphalopathie

Grade 1 :

- Confusion, euphorie ou dépression
 - Inversion rythme nyctéméral

Grade 2 :

- Confusion, léthargie, asterixis, flapping tremor
 - Ondes triphasiques possibles à l'EEG

Grade 3 :

- Réponse verbale incohérente, asterixis
 - Ondes triphasiques à l'EEG

Grade 4 :

- Coma, réponse à la douleur, asterixis
 - Ondes delta à l'EEG



Insuffisance hépatique chronique

Child Pugh

Calcul du score de Child Pugh			
	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie (grade)	Absente	Grade I et II	Grade III et IV
Ascite	Absente	Minime	Modérée
Bilirubine totale ($\mu\text{mol/L}$)	< 35	35 à 50	> 50
Albumine (g/L)	> 35	28 à 35	< 28
Taux de prothrombine (%)	> 50	40 à 50	< 40

La gravité est croissante avec la valeur du score :
entre 5 et 6 points : classe A
entre 7 et 9 points : classe B
entre 10 et 15 points : classe C

En cas de cirrhose compensée, la plupart des malades sont en classe A.
La cirrhose décompensée correspond à une classe B ou C.



Insuffisance hépatique chronique

Score de Child Pugh

Défaillance métabolique probable si

- score « C »
- score « B » > 8

cirrhose décompensée



Insuffisance hépatique chronique

Effets médicamenteux

Diminués (liés aux métabolites)

Augmentés (liés à la molécule mère)

Retentissement majoré (marge thérapeutique étroite)

Modification possible balance bénéfices/risques



→ Adaptation posologique parfois nécessaire

Conséquences métaboliques

Informations ?

RCP

Industriel(s) / professionnel(s)

Doseurs avec suivi thérapeutique

Littérature internationale



Conséquences métaboliques

RCP → rubriques

- ✓ 4.2 → posologie
- ✓ 4.4 → précautions d'emploi
- ✓ 5.2 → pharmacocinétique



Exemples simples

Cisplatine

5.2 « Le cisplatine n'est pas métabolisé dans le foie. »

Carboplatine

5.2 « Le carboplatine est excrété principalement dans les urines, sous forme inchangée. »

Etoposide

5.2 « Chez l'insuffisant hépatique, clairance et demi-vie plasmatique sont inchangées par rapport à la population de référence. »



Exemple simple

Bévacizumab

4.2 « La tolérance et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2). »

5.2 « Le métabolisme et l'élimination du bévacizumab sont similaires à ceux de l'IgG endogène, principalement via un catabolisme protéolytique dans l'ensemble du corps, et ne sont pas liés à une élimination hépatique ou rénale. »



Exemples « autre atteinte hépatique »

Irinotécan

4.2 « Insuffisance hépatique : la clairance de l'irinotécan est diminuée chez les patients présentant une hyperbilirubinémie $\leq 3N$ et un taux de prothrombine supérieur à 50 % (voir rubrique 5.2). Le risque de toxicité hématologique est donc augmenté. Adaptation selon la bilirubinémie :

- jusqu'à 1,5 N, la posologie recommandée est de 350 mg/m².
- entre 1,5 et 3 N, la posologie recommandée est de 200 mg/m².
- irinotécan est contre-indiquée chez les patients ayant une bilirubinémie supérieure à 3 N (voir rubriques 4.3 et 4.4).

5.2 « Plus de 50 % de la dose administrée par voie IV est excrétée sous forme inchangée, dont 33 % par voie biliaire. La clairance de l'irinotécan est diminuée d'environ 40 % chez les patients ayant une bilirubinémie comprise entre 1,5 et 3 N. Chez ces patients, une dose de 200 mg/m² d'irinotécan induit une exposition plasmatique comparable à celle observée avec la dose de 350 mg/m² chez les patients cancéreux ayant des paramètres hépatiques normaux. »

→ effet de la rétention biliaire



Exemple « curieux »

Docétaxel

4.4 « La dose recommandée de docétaxel chez les patients ayant un bilan de la fonction hépatique élevé est de 75 mg/m² et un bilan de la fonction hépatique doit être fait en début de traitement et avant chaque cure. »

« Chez les patients avec une hyperbilirubinémie et/ou des ALAT et ASAT > 3,5N avec des PAL > 6N, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne devrait pas être administré sauf s'il est strictement indiqué »

→ **incompréhensible !!!**

5.2 « Le docétaxel est éliminé en 7 jours dans les urines et les fèces après un processus de métabolisme oxydatif hépatique lié au CYP-450. Chez quelques sujets (n=23) présentant une élévation modérée des transaminases (>1,5N) et des PAL (>2,5N), la clairance totale moyenne a diminuée de 27%. »



Exemples

Paclitaxel

4.2 « Insuffisance hépatique : données disponibles insuffisantes pour recommander des ajustements posologiques en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ne doivent pas être traités par le paclitaxel. »

4.4 « Les patients doivent être soumis à une étroite surveillance pour dépister la survenue d'une myélosuppression sévère (voir rubrique 4.2).

5.2 « Le métabolisme hépatique et l'élimination biliaire semblent constituer le principal mécanisme d'élimination du paclitaxel. La formation des 3 métabolites hydroxylés est catalysée par les CYP2C8 et 3A4. »



Exemples

Géfitinib

4.2 « Insuffisance hépatique : les patients avec une insuffisance hépatique modérée à sévère (Child Pugh B ou C) ont une augmentation des concentrations plasmatiques du géfitinib. Une surveillance étroite des effets indésirables chez ces patients doit être effectuée. »

5.2 « Biotransformation : dans une étude clinique de phase I, à la dose unique de 250 mg de géfitinib, les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (classification de Child-Pugh), une augmentation moyenne de 3,1 fois de l'exposition au géfitinib a été observée. »

Conséquence mais aussi cause



Hépatotoxicité

Géfitinib

4.4 « Hépatotoxicité et insuffisance hépatique : des anomalies du bilan hépatique ont été observées, se présentant peu fréquemment sous forme d'hépatite. Il y a eu des cas isolés d'insuffisance hépatique qui ont, dans certains cas, conduit à une issue fatale. En conséquence, une surveillance régulière du bilan hépatique est recommandée. »



Hépatox®

Base bibliographique

Validée au cas par cas

Organisée par type d'atteinte hépatique

Mises à jour mensuelles

35^{ème} anniversaire

1.389 principes actifs

18.159 références bibliographiques

Accessible sur le net (Hépatox ou Biourtox)



Hépatox®

Hépatox



par Pierre Chaillet

[View More by This Developer](#)

Ouvrez iTunes pour acheter et télécharger des apps.

Description

Hépatox®, a bibliographical database which reviews drug-induced liver injury, was created in 1980 by Michel BIOUS (MD, PhD), and has been monthly updated in accordance with other usual bibliographical databases to the analysis of the references cited in the articles. All the published cases for selection and classification were re-evaluated in accordance with criterions usually validated in hepatology. 1,389 drugs are registered with 18,159 corresponding references. We provide the number of references for each type of liver disorder and one selected reference for each drug.

[...suite](#)

[Site web : Pierre ChailletAssistance : Hépatox](#)

Nouveautés de la version 1.3.8

Data update (March 2015)

Cette app a été conçue pour iPhone et iPad..

3,99 €



Hépatox®

Dernière mise à jour	2015 - 02
Atteinte biologique	
Atteinte hépatique sans signe clinique : 4	Fréquence maximale : 11.0 %
Atteinte aiguë	
Hépatite aiguë : 9	Fréquence maximale : 15.0 %
Hépatite aiguë cytolytique : 8	
Hépatite aiguë cholestatique : 0	Hépatite massive : 1
Autres types d'atteinte	
Hépatite chronique : 0	Hépatite granulomateuse : 0
Cirrhose : 0	Atteinte vasculaire : 0
Stéatose : 0	Tumeur bénigne : 0
Tumeur maligne : 0	
Fourchette de délai d'apparition	
	13 jours à 2 mois
Réintroduction positive	
	Présente (3)
Mécanisme	
	Dose dépendant
Nombre d'articles référencés	
	8
Référence bibliographique conseillée	Sato Y et al. Jpn J Clin Oncol 2014;44(9):872-5.

CRIZOTINIB



Conclusions (1)

Métabolisme hépatique

- évaluation difficile
- perturbé si cirrhose décompensée

Modification possible balance bénéfiques/risques

- médicaments métabolisés par le foie
 - médicaments à marge étroite
 - adaptation posologique
 - RCP
 - par tâtonnement



Conclusions (2)

Médicaments : potentiellement hépatotoxiques

✓ Hépatox®

✓ Livertox® (US National Library of medicine, <http://livertox.nih.gov>)



Conflits d'intérêt et CV

Aucun conflit d'intérêt

Pharmacologue (MD, Phd)

Hospitalo-universitaire (Sorbonne UPMC/APHP)

Directeur CRPV Paris-Saint-Antoine

Membre du Comité technique de Pharmacovigilance de l'ANSM

Vice-président de la Commission initiale bénéfices/risques de l'ANSM



Insuffisance hépatique

Merci de votre attention

