



Antalgie chez les patients avec une atteinte hépatique

Rev Med Suisse 2015; 11: 1380-4

G. Innaurato
V. Piguet
M. Louis Simonet

Dr Giovanni Innaurato
Pr Martine Louis Simonet
Service de médecine interne générale
Dr Valérie Piguet
Service de pharmacologie
et toxicologie cliniques
HUG, 1211 Genève 14
giovanni.innaurato@hcuge.ch
martine.louissimonet@hcuge.ch
valerie.piguet@hcuge.ch

Analgesia in patients with hepatic impairment

The lack of clear recommendations makes optimal pain management difficult in patients with hepatic function impairment. This article reviews the evidence on commonly used analgesics (paracetamol, NSAIDs, opiates). Paracetamol can be safely used at low doses (2-3 grams per day) for a period not exceeding a few days. NSAIDs should be avoided because of their direct hepatic toxicity and an increased risk of life-threatening side-effects (hemorrhagic, renal). Glucuronconjugated opiates should be preferred but all must be used carefully because of the risk of side effects. Dosage reduction and/or increased dose interval are often required.

Chez les patients souffrant d'une atteinte hépatique, la prise en charge optimale de la douleur est rendue difficile en raison de l'absence de recommandations claires. Cet article revoit la littérature concernant les antalgiques d'usage courant (paracétamol, AINS, et opiacés). Le paracétamol peut être utilisé de manière sûre pour une courte durée en limitant la dose à 2 à 3 grammes par jour. Les AINS sont contre-indiqués en raison de leur hépatotoxicité et du risque accru d'effets indésirables graves (hémorragiques, rénaux). Il est préférable d'utiliser les opioïdes glucuroconjugés (morphine, buprénorphine) mais tous doivent l'être avec prudence en raison du risque d'effets indésirables; leur utilisation nécessite souvent une diminution des dosages et une augmentation des intervalles d'administration.

INTRODUCTION

La prescription d'un traitement antalgique chez le patient souffrant d'une atteinte hépatique est une situation rencontrée fréquemment dans la pratique clinique. Le choix de l'antalgie chez ces patients est souvent difficile pour trois raisons: le risque d'hépatotoxicité directe lié au traitement administré et la susceptibilité individuelle de ces patients à cette toxicité; la survenue de complications liées aux effets indésirables des traitements (encéphalopathie, hémorragie digestive, rétention hydrosodée, aggravation de la fonction rénale); enfin, le risque de

modification du métabolisme et de l'élimination de ces traitements pouvant conduire à l'accumulation ou à une perte d'efficacité des molécules administrées.

La clairance hépatique d'une substance est déterminée par le flux sanguin hépatique, sa liaison aux protéines plasmatiques et l'activité métabolique intrinsèque du foie (oxydoréduction par les cytochromes P450 et conjugaison). En cas d'atteinte hépatique, ces trois déterminants de la clairance sont altérés, et peuvent mener à une augmentation de la biodisponibilité de certaines molécules, de la fraction libre des substances fortement liées aux protéines, et une diminution du métabolisme intrinsèque (les réactions d'oxydation étant touchées plus précocement que celles de conjugaison). Malgré l'existence de scores de sévérité de l'atteinte hépatique, comme le score de Child-Pugh et le Model for End-Stage Liver Disease (MELD), il n'existe pas de mesure directe de la fonction hépatique qui permette d'anticiper le risque de toxicité hépatique lors de l'administration d'antalgiques et d'adapter facilement leur posologie. Le faible nombre d'études de qualité sur le sujet, ainsi que la variabilité importante des patients et des molécules utilisées font qu'il n'existe pas aujourd'hui de recommandations établies concernant la prescription et la sécurité de ces traitements. Ceci conduit le plus souvent à une sous-utilisation des antalgiques chez les patients avec atteinte hépatique et, par conséquent, un traitement insuffisant de leur douleur.¹

Cet article a pour objet de revoit la littérature disponible concernant l'utilisation d'antalgiques d'usage courant (paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens et opioïdes) chez les patients avec atteinte hépatique en évaluant leur efficacité et les risques liés à leur utilisation, afin d'en tirer des recommandations quant à leur utilisation et l'adaptation de leur posologie.



PARACÉTAMOL

Le paracétamol est fréquemment utilisé comme antalgique de première ligne en cas de douleurs nociceptives aiguës ou chroniques. A doses thérapeutiques, une faible proportion du paracétamol (<5%) est oxydée en métabolite hépatotoxique qui est détoxifié par le glutathion. En cas de surdosage, la part de paracétamol oxydée augmente de 15%, induisant une nécrose hépatique lorsque le glutathion est épuisé. Lors de la prise de paracétamol aux doses habituelles recommandées, des cas d'hépatite grave ont été décrits, mais seulement chez des patients présentant une consommation d'alcool chronique, une malnutrition ou la prise concomitante d'un inducteur des cytochromes.² Il a également été démontré que, chez le patient présentant une hépatopathie, la demi-vie d'élimination du paracétamol peut augmenter de 50 à 100%.³

Le caractère dose-dépendant de l'hépatotoxicité liée au paracétamol et les modifications de son métabolisme chez les patients avec atteinte hépatique pourraient faire craindre une sensibilité accrue à ce médicament chez ces derniers. Ceci pourtant n'a pas pu être démontré : à dose thérapeutique (4 grammes par jour pendant treize jours), le paracétamol est très bien toléré tant cliniquement que biologiquement par des sujets avec atteinte hépatique chronique stable.⁴ De même, le paracétamol ne semble pas être un facteur de risque de décompensation cirrhotique. Une étude cas-contrôle a comparé 91 patients cirrhotiques (dont 84% avaient un score Child-Pugh B ou C et un score de MELD moyen à 19) hospitalisés pour décompensation de cirrhose à des patients cirrhotiques équivalents non hospitalisés et n'a pas retrouvé une consommation de paracétamol accrue dans les 30 jours précédant leur hospitalisation.⁵

La consommation régulière d'alcool est considérée comme un facteur de risque d'hépatotoxicité accrue au paracétamol en raison de la diminution des stocks de glutathion et de l'induction du cytochrome 2E1 par l'éthanol, qui augmente la production du métabolite toxique du paracétamol. Cependant, une étude randomisée contrôlée, conduite auprès de 150 volontaires sains et consommant 1 à 3 unités d'alcool par jour, a démontré que la prise de 4 grammes par jour de paracétamol pendant dix jours n'entraîne qu'une élévation modérée des ALAT (alanine aminotransférase) (2 à 3 fois) sans autre signe d'hépatotoxicité.⁶ Une autre étude randomisée contrôlée a inclus 200 patients alcooliques chroniques (sans signe biologique d'atteinte hépatique) immédiatement après l'arrêt d'une consommation chronique d'alcool. La prise de 4 grammes/jour de paracétamol pendant deux jours n'a pas montré de différence d'élévation des transaminases chez ces patients par rapport au placebo.⁷

En résumé, ces études démontrent une bonne tolérance au paracétamol à court terme chez les patients avec une atteinte hépatique peu sévère ou présentant des facteurs de risque connus pour une hépatopathie. Malgré tout, au vu de l'hépatotoxicité connue du paracétamol, des facteurs de risque associés (alcool), et des données pharmacocinétiques, les experts recommandent de limiter le dosage du paracétamol à 2 à 3 grammes par jour chez les patients avec une atteinte hépatique (tableau 1) et de ne le prescrire que pour de courtes périodes.^{8,9}

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS)

Les AINS sont métabolisés par voie hépatique (oxydation par les cytochromes et conjugaison). Les études pharmacocinétiques chez des patients avec cirrhose légère à modérée (maximum Child B), n'ont pourtant démontré que de faibles modifications de la clairance totale des AINS chez ces patients. Les AINS sont connus pour leur hépatotoxicité directe dont le mécanisme reste encore peu clair (mais considéré comme dose-indépendant). Jusqu'à 10% de toutes les atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse leur sont attribués.¹⁰ Les patients avec une atteinte hépatique chronique ayant été exclus de ces études, il est impossible de déterminer si cela représente un facteur de risque de survenue d'hépatotoxicité aux AINS.

La prise d'AINS est par contre un facteur de risque de complications graves chez les patients cirrhotiques. Une étude cas-contrôle menée chez 125 patients cirrhotiques (dont 83% Child B ou C et 95% avec varices œsophagiennes stade 2-3) a démontré que la prise d'aspirine seule (à dose non spécifiée mais à but antalgique) ou en combinaison avec d'autres AINS augmentait de trois fois le risque de premier épisode d'hémorragie digestive haute par rupture de varices œsophagiennes.¹¹ De même, une étude cas-contrôle incluant 3900 patients cirrhotiques (toutes sévérités confondues) a montré un risque significatif d'hémorragie digestive haute chez les patients avec une anamnèse de prise d'AINS (sélectifs ou non) dans les 30 jours précédant l'événement.¹²

Concernant la fonction rénale, de nombreuses études ont démontré une aggravation du taux de filtration glomérulaire chez les patients avec une atteinte hépatique après administration d'AINS (aspirine, ibuprofène, indométhacine).¹³ Certains travaux ont également démontré que les AINS, via l'inhibition des prostaglandines, induisent une diminution de la natriurèse plus importante chez les patients avec une atteinte hépatique par rapport aux sujets sains, ce qui fait des AINS un facteur de risque potentiel pour une décompensation d'ascite.^{14,15}

En résumé, l'utilisation d'AINS est contre-indiquée chez les patients avec une hépatopathie chronique en raison des risques d'hépatotoxicité directe et de complications graves hémorragiques et rénales (tableau 1).

OPIOÏDES

Les opioïdes exercent leur effet analgésique par l'activation des récepteurs opioïdiques. Au vu du métabolisme hépatique de tous les dérivés opioïdes, le risque lié à leur utilisation est celui d'une accumulation liée à une clairance diminuée et à une biodisponibilité augmentée ou, au contraire, une inefficacité liée à une non-activation de la molécule-mère.¹⁶

La morphine est glucuronocconjuguée au niveau hépatique avec un important effet de premier passage hépatique qui réduit sa biodisponibilité orale à 20-40% chez les sujets sains. Bien que les réactions de conjugaison soient relativement peu modifiées en cas d'atteinte hépatique, des travaux ont montré que la biodisponibilité de la morphine augmente jusqu'à 100% et que sa demi-vie d'élimination double chez les patients avec une hépatopathie sévère (Child B et C).^{17,18}



Tableau 1. Modifications pharmacocinétiques et/ou implications cliniques en cas d'insuffisance hépatique et adaptation thérapeutique des analgésiques d'usage courant

(Adapté des réf.^{3,9,26}).

| Analgésiques | Métabolisme normal | Modifications en cas d'insuffisance hépatique et/ou implications cliniques | Adaptations thérapeutiques à envisager |
|----------------------|---|---|--|
| Paracétamol | <ul style="list-style-type: none"> Demi-vie 4 h Glucuroconjugaison (60%) Sulfoconjugaison (30%) Oxydation (5%) | <ul style="list-style-type: none"> Demi-vie x2 Hépatotoxicité directe | <ul style="list-style-type: none"> Max 2-3 g par jour |
| AINS | <ul style="list-style-type: none"> Glucuroconjugaison Oxydation | <ul style="list-style-type: none"> Hépatotoxicité directe Risque de complications | <ul style="list-style-type: none"> Contre-indiqués |
| Morphine | <ul style="list-style-type: none"> Biodisponibilité 20-40% Demi-vie 2-4 h Glucuroconjugaison Oxydation (CYP2D6) | <ul style="list-style-type: none"> Biodisponibilité x2 Demi-vie x2 | <ul style="list-style-type: none"> En IV: doubler l'intervalle En PO: doubler l'intervalle et diminuer les doses |
| Codéine | <ul style="list-style-type: none"> Oxydation par CYP3A4 et CYP2D6 (transformation en morphine) | <ul style="list-style-type: none"> Transformation en morphine diminuée | <ul style="list-style-type: none"> Probablement pas efficace |
| Tramadol | <ul style="list-style-type: none"> Biodisponibilité 68% Demi-vie 6 h Oxydation par CYP2B6, 3A4, 2D6 (formation métabolite actif sur récepteurs mu) | <ul style="list-style-type: none"> Concentrations x3 Demi-vie x2 Risque d'un syndrome sérotoninergique | <ul style="list-style-type: none"> Probablement moins efficace Réduire les doses Doubler l'intervalle |
| Oxycodone | <ul style="list-style-type: none"> Biodisponibilité 60-87% Demi-vie 3-4 h Oxydation (3A4, 2D6) | <ul style="list-style-type: none"> Concentrations x 1,5 à x3 Demi-vie allongée | <ul style="list-style-type: none"> Réduire les doses Augmenter l'intervalle |
| Hydromorphone | <ul style="list-style-type: none"> Demi-vie 2-3 h Glucuroconjugaison | <ul style="list-style-type: none"> Concentrations x4 Demi-vie inchangée | <ul style="list-style-type: none"> En PO: réduire les doses Augmenter l'intervalle (atteinte hépatique sévère) |
| Buprénorphine | <ul style="list-style-type: none"> Glucuroconjugaison Partiellement oxydation par CYP3A4 | <ul style="list-style-type: none"> Pas de données | <ul style="list-style-type: none"> Réduire les doses? Surveillance étroite |
| Fentanyl | <ul style="list-style-type: none"> Demi-vie (patch): 17-27 h Oxydation par CYP3A4 | <ul style="list-style-type: none"> En IV pas de changement En patch: augmentation des concentrations | <ul style="list-style-type: none"> En IV: pas de modification En patch: à éviter |

Au vu de ces données pharmacocinétiques, et en l'absence de données cliniques quant à la survenue d'effets indésirables liés à ces modifications, il est suggéré de doubler l'intervalle posologique et d'envisager une diminution de la posologie en cas d'administration per os.

La codéine a une action analgésique par la transformation en morphine (via le CYP2D6) d'environ 10% de sa dose administrée. Bien qu'aucune étude clinique ou pharmacocinétique n'ait été réalisée sur l'emploi de codéine chez les patients avec atteinte hépatique, on s'attend à une perte d'efficacité de la codéine chez ces patients en raison de l'atteinte des cytochromes dans ce contexte.

Le tramadol possède une action antalgique via une modulation des voies monoaminergiques inhibitrices de la douleur. Il a également une action opioïdurgique via son métabolite principal (CYP2D6). Chez des patients avec atteinte hépatique non spécifiée, des études pharmacocinétiques ont montré une multiplication par trois des concentrations plasmatiques du tramadol et un doublement de sa demi-vie.¹⁹ Ainsi, en l'absence d'étude clinique et par analogie à ce qui a été démontré chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, on s'attend à une possible diminution de l'efficacité antalgique du tramadol chez le patient avec atteinte hépatique et à une accumulation de la molécule-mère avec un risque de syndrome sérotoninergique.²⁰ Pour ces raisons,

il est conseillé d'augmenter l'intervalle posologique du tramadol chez le patient avec atteinte hépatique.

L'oxycodone est une molécule active qui nécessite également une oxydation hépatique par les cytochromes CYP2D6 et 3A4 pour acquérir son effet antalgique complet. Une étude pharmacocinétique, chez des patients avec une atteinte hépatique non spécifiée, a démontré une augmentation de la concentration de la molécule-mère avec allongement de sa demi-vie d'élimination et une diminution de la concentration du métabolite actif.²¹ Une étude, chez des patients souffrant de cancer et d'une insuffisance hépatique, a démontré une augmentation de la concentration de la molécule-mère (de 1,5 à 3 fois pour les scores de Child-Pugh B et C respectivement).²² Pour ces raisons, il est conseillé d'augmenter l'intervalle posologique et/ou de diminuer les doses.³

L'hydromorphone subit un important premier passage hépatique avec un métabolisme par glucuroconjugaison. Une étude du fabricant chez les patients avec une atteinte hépatique modérée a démontré une augmentation d'un facteur quatre des concentrations plasmatiques après une seule dose.²³ Il n'existe aucune étude pharmacocinétique ou clinique chez des patients porteurs d'une atteinte plus sévère ou lors de prises répétées.

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs



mu administré par voie parentérale ou sublinguale en raison d'un important effet de premier passage hépatique. Elle subit un métabolisme hépatique principalement par une glucuroconjugaison et partiellement via le CYP3A4 et est éliminée par la bile. Il n'existe aucune étude clinique ou pharmacocinétique concernant son utilisation chez les patients avec une atteinte hépatique. Cependant, au vu de la prédominance de la glucuroconjugaison, on ne s'attend pas à une modification majeure de ses concentrations. Par analogie, une inhibition médicamenteuse du CYP3A4 n'a pas démontré de modification de son métabolisme.²⁴

L'utilisation du fentanyl chez les patients avec une atteinte hépatique a surtout été étudiée en administration intraveineuse sans altération de sa cinétique. En utilisation transdermique, des études réalisées par le fabricant ont démontré une augmentation des concentrations plasmatiques (73%) chez les patients avec cirrhose de sévérité inconnue.²⁵ La longue demi-vie (17-27 heures) de cette forme galénique rend son utilisation difficile chez les patients à haut risque de complication, et ce traitement n'est donc pas recommandé chez les patients avec une atteinte hépatique.

CONCLUSION

En raison du petit nombre d'études cliniques, de la difficulté de prédire l'effet d'une atteinte hépatique sur le métabolisme des médicaments et de la variabilité des patients inclus dans les études, il est actuellement difficile de donner des recommandations basées sur l'évidence concernant l'utilisation des antalgiques chez les patients souffrant d'une atteinte hépatique.

Ainsi, les recommandations retrouvées se basent sur des avis d'experts et sur des hypothèses pharmacocinétiques (tableau 1).^{3,9,26} En résumé, à part les AINS, peu de traitements antalgiques sont formellement contre-indiqués en cas d'atteinte hépatique. De manière générale, il convient d'utiliser de préférence les traitements sans hépatotoxicité directe connue, les molécules glucuroconjuguées, et d'envisager une diminution des doses administrées et/ou un allongement de l'intervalle entre les doses selon le degré d'atteinte hépatique. En cas d'utilisation des opioïdes, il convient de surveiller l'apparition de signes de sédation ou de constipation. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Implications pratiques

- La douleur est souvent insuffisamment traitée chez les patients avec atteinte hépatique
- Le paracétamol peut être utilisé de manière sûre en limitant la dose à 2 à 3 grammes par jour pour quelques jours
- Les AINS sont à éviter en raison de leur hépatotoxicité directe et de la survenue d'effets secondaires graves hémorragiques et rénaux
- Il convient de préférer les opioïdes glucuroconjugués et d'envisager une adaptation de la dose ou de l'intervalle posologique

Bibliographie

- Rossi S, Assis DN, Awsare M, et al. Use of over-the-counter analgesics in patients with chronic liver disease: Physicians' recommendations. *Drug Saf* 2008;31:261-70.
- Claridge LC, Eksteen B, Smith A, Shah T, Holt AP. Acute liver failure after administration of paracetamol at the maximum recommended daily dose in adults. *BMJ* 2010;341:c6764.
- ** Bosilkovska M, Walder B, Besson M, Daali Y, Desmeules J. Analgesics in patients with hepatic impairment: Pharmacology and clinical implications. *Drugs* 2012;72:1645-69.
- Benson GD. Acetaminophen in chronic liver disease. *Clin Pharmacol Ther* 1983;33:95-101.
- Khalid SK, Lane J, Navarro V, Garcia-Tsao G. Use of over-the-counter analgesics is not associated with acute decompensation in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:994-9.
- Heard K, Green JL, Bailey JE, Bogdan GM, Dart RC. A randomized trial to determine the change in alanine aminotransferase during 10 days of paracetamol (acetaminophen) administration in subjects who consume moderate amounts of alcohol. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:283-90.
- Kuffner EK, Dart RC, Bogdan GM, et al. Effect of maximal daily doses of acetaminophen on the liver of alcoholic patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2001;161:2247-52.
- Benson GD, Koff RS, Tolman KG. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *Am J Ther* 2005;12:133-41.
- * Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: The clinical challenge. *Mayo Clin Proc* 2010;85:451-8.
- Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol* 2010;16:5651-61.
- De Ledinghen V, Heresbach D, Fourdan O, et al. Anti-inflammatory drugs and variceal bleeding: A case-control study. *Gut* 1999;44:270-3.
- Lee YC, Chang CH, Lin JW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs use and risk of upper gastrointestinal adverse events in cirrhotic patients. *Liver Int* 2012;32:859-66.
- Ackerman Z, Cominelli F, Reynolds TB. Effect of misoprostol on ibuprofen-induced renal dysfunction in patients with decompensated cirrhosis: Results of a double-blind placebo-controlled parallel group study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2033-9.
- Arroyo V, Gines P, Rimola A, Gaya J. Renal function abnormalities, prostaglandins, and effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis with ascites. An overview with emphasis on pathogenesis. *Am J Med* 1986;81:104-22.
- Mirouze D, Zipser RD, Reynolds TB. Effect of inhibitors of prostaglandin synthesis on induced diuresis in cirrhosis. *Hepatology* 1983;3:50-5.
- Tegeider I, Lotsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1999;37:17-40.
- Hasselstrom J, Eriksson S, Persson A, et al. The metabolism and bioavailability of morphine in patients with severe liver cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol* 1990;29:289-97.
- Mazoit JX, Sandouk P, Zetlaoui P, Scherrmann JM. Pharmacokinetics of unchanged morphine in normal and cirrhotic subjects. *Anesth Analg* 1987;66:293-8.
- Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 1993;46:313-40.
- Stamer UM, Lehnen K, Hothker F, et al. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain* 2003;105:231-8.
- Kaiko RF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of controlled-release opioids. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:166-74.
- Komatsu T, Kokubun H, Susuki A, et al. Population pharmacokinetics of oxycodone in patients with cancer-related pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2012;26:220-5.
- Durnin C, Hind ID, Ghani SP, Yates DB, Molz KH. Pharmacokinetics of oral immediate-release hydromorphone (Dilaudid IR) in subjects with moderate hepatic impairment. *Proc West Pharmacol Soc* 2001;44:83-4.
- Kapil RP, Cipriano A, Michels GH, et al. Effect of ketoconazole on the pharmacokinetic profile of buprenorphine following administration of a once-weekly buprenorphine transdermal system. *Clin Drug Investig* 2012;32:583-92.
2014. Product Information. Available from: www.janssen.com.au/products/Durogesic
- * Dwyer JP, Jayasekera C, Nicoll A. Analgesia for the cirrhotic patient: A literature review and recommendations. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1356-60.

* à lire

** à lire absolument