

**THESE
POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 6 Juin 2025
Par M. Anthony ROUSERÉ**

**Insuffisance hépatique et médicaments : quel impact sur la
métabolisation et le risque iatrogène ? Revue de la littérature
et état des lieux de la connaissance des équipes officinales**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Nicolas SIMON, Professeur des Universités -
Praticien hospitalier, CHU de Lille - Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Madame le Docteur Héloïse HENRY, Maître de
Conférences des Universités - Praticien hospitalier, CHU de Lille - Université de Lille

Membres extérieurs :

Madame le Docteur Line Carolle NTANDJA WANDJI, Gastro-entérologue et
hépatologue, CHU de Lille

Madame le Docteur Stéphanie CHARLET, Pharmacien adjoint, Nieppe

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87

M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86

Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86

M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86

Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique



UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



UFR3S-Pharmacie - 3, rue du Professeur Laguesse - 59000 Lille
T. +33 (0)3 20 96 40 40 - <https://pharmacie.univ-lille.fr>

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Nicolas SIMON, je tiens à exprimer toute ma gratitude pour avoir accepté de présider ce jury de thèse, c'est un honneur de bénéficier de votre expertise et de votre regard sur ce travail.

A Madame le Docteur Héloïse HENRY, je vous remercie d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse, rôle dont vous avez pleinement pris part. Merci pour votre temps consacré, votre disponibilité, votre rigueur scientifique et vos précieux conseils qui m'ont permis d'avancer au mieux dans cette écriture. Merci pour votre accompagnement, votre implication et votre bienveillance non seulement sur cette thèse mais aussi durant mes études à la faculté, ainsi que lors de mon stage hospitalier au sein de votre service au CHU de Lille.

A Madame le Docteur Line Carolle NTANDJA WANDJI, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, je suis honoré de pouvoir profiter de votre expertise et de votre professionnalisme sur ce sujet.

A Madame le Docteur Stéphanie CHARLET, pharmacienne adjointe avec qui j'ai beaucoup appris durant mes études à l'officine, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Ta conscience professionnelle, ta gentillesse et ton regard attentif font de toi un exemple inspirant. Quand on est étudiant, on ne peut qu'avoir envie de te ressembler. Je te remercie sincèrement pour tout ce que tu m'as apporté. Merci d'incarner avec autant d'humanité et de justesse la beauté de notre métier.

A mes parents, pour les valeurs que vous m'avez transmises et votre soutien durant ces six années d'études, du concours PACES à la sixième année, vous avez toujours cru en moi même pendant les moments difficiles, merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, je vous dois une grande part de ce que je suis aujourd'hui.

A Ophélie et Alexis, notre fratrie, pour tous nos moments vécus depuis tout petits et notre complicité, les coloc à Lille, sans oublier toutes nos soirées qui m'ont permis de décompresser entre deux examens.

A ma famille, mes grands-parents, parrain, marraine, oncles et tantes, merci pour votre présence et vos encouragements tout au long de mon cursus universitaire.

A mes amis de la fac, "Ayooo" : Clémence, Hugo, Apolline, Jeanne, Faustine, Agathe (D), Marie, Agathe (R), Manon, pour toutes nos soirées étudiantes depuis la deuxième année avec les Pharmafia (et nos copains PMK), nos rires en amphi, ED et TP, nos journées en BU, merci d'avoir été les étoiles qui ont illuminé mes années d'études.

A Paul, mon binôme de soirée (et parfois de TP), tu es comme un frère, merci pour tous ces moments partagés, ces soirées et retours de soirées à pied tard le soir (ou tôt le matin) pour parler de tout et de rien, à refaire le monde.

A la SABH, merci pour ces soirées passées ensemble (le combo bière-pizza-fifa), Antoine notre grand frère et hôte du QG, Louis (B) mon rugbyman préféré, Louis (P) notre taxi concentré au travail mais inoubliable en soirée (et vive les post-it).

A ma famille de cœur de Bailleul, merci pour tous ces moments de fêtes, de vacances à Valras et de carnivals depuis de nombreuses années, Bailleulois un jour, Bailleulois toujours.

A la Pharmacie du centre à Nieppe, merci à Madame Moreau et sa merveilleuse équipe de m'avoir accueilli en tant qu'étudiant jusqu'au bout de la sixième année. Vous m'avez beaucoup appris, vous m'avez vu évoluer, merci pour votre aide et votre soutien, vos sourires et votre bonne humeur.

A la Pharmacie des 4 couleurs à Bohain-en-Vermandois, merci à Mesdames Guyot et Leveaux ainsi qu'à leur équipe, unique en son genre, pour ces premiers pas en tant qu'adjoint en terre Aisnoise. Merci pour votre confiance, votre énergie débordante (et pour les confettis et ce dernier jour émouvant, ces dernières larmes sincères), je ne vous oublierai jamais.

A vous tous, mes proches, amis de longue date, amis rencontrés au carnaval, à la fac, amis du rugby, merci !

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	18
LISTE DES TABLEAUX.....	19
LISTE DES FIGURES.....	20
INTRODUCTION.....	22
I) LE FOIE : UN ORGANE CENTRAL.....	23
A) Généralités.....	23
1) Localisation et caractéristiques morphologiques.....	23
2) Anatomie.....	23
3) Vascularisation.....	23
B) Fonctions.....	24
1) Détoxification : filtration, épuration du sang (métabolisation).....	24
a) Métabolisme de phase I (fonctionnalisation).....	24
1) Induction des CYP450.....	24
2) Inhibition des CYP450.....	25
b) Métabolisme de phase II (conjugaison).....	25
2) Synthèse : synthèse de la bile, des protéines et néoglucogénèse.....	26
3) Stockage : vitamines, glycogène.....	27
II) LES MALADIES DU FOIE.....	28
A) Étiologie virale : hépatites.....	28
1) Hépatite A.....	28
2) Hépatite B.....	28
3) Hépatite C.....	29
4) Hépatite D.....	29
5) Hépatite E.....	29
B) Étiologie auto-immune.....	30
1) Hépatite auto-immune.....	30
2) Cholangite biliaire primitive.....	30
3) Cholangite sclérosante primitive.....	31
C) Étiologie parasitaire : échinococcose alvéolaire.....	31
D) Étiologie génétique.....	32
1) Hémochromatose.....	32
2) Maladie de Gaucher.....	33
3) Maladie de Wilson.....	34
E) Étiologie oncologique.....	36
1) Cholangiocarcinome.....	36
2) Tumeurs hépatiques bénignes.....	36
a) L'angiome hépatique.....	36
b) L'hyperplasie nodulaire focale.....	37
c) L'adénome hépatocellulaire.....	37
3) Cancer du foie.....	38
F) Étiologie vasculaire thrombotique : syndrome de Budd-Chiari.....	39
G) Stéatose et stéato-hépatite.....	39

1) Prise en charge de la stéatohépatite métabolique.....	40
2) Evolution de la stéatohépatite métabolique.....	41
H) Cirrhose.....	41
1) Physiopathologie et diagnostic.....	41
2) Score de Child-Pugh.....	42
3) Complications de la cirrhose.....	43
a) Ictère.....	43
1) Physiopathologie.....	43
2) Diagnostic.....	44
3) Traitements et complications.....	44
b) Encéphalopathie hépatique.....	44
c) Hypertension portale.....	45
1) TIPS (Transjugular intrahepatic porto-systemic shunt).....	46
2) Ligature de varices oesophagiennes (LVO).....	46
3) Paracentèse : ponction d'ascite.....	47
III) IMPACT DE L'INSUFFISANCE HÉPATIQUE SUR LA MÉTABOLISATION DES MÉDICAMENTS.....	48
A) Lien physiopathologique entre insuffisance hépatocellulaire et modifications pharmacocinétiques des médicaments.....	48
1) Extraction hépatique.....	48
2) Modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.....	49
B) Recommandations actuelles d'adaptation thérapeutique selon les classes pharmacologiques.....	51
1) Benzodiazépines.....	51
a) Pharmacocinétique.....	51
b) Modifications en cas de cirrhose.....	52
c) Adaptation des doses ou alternatives.....	52
2) Apparentés aux benzodiazépines.....	53
a) Pharmacocinétique.....	53
b) Modifications en cas de cirrhose.....	53
c) Adaptation des doses ou alternatives.....	53
3) Opiacés.....	54
a) Pharmacocinétique.....	54
b) Modifications en cas de cirrhose.....	55
c) Adaptation des doses ou alternatives.....	55
4) Paracétamol.....	56
a) Pharmacocinétique.....	56
b) Modifications en cas de cirrhose.....	58
c) Adaptation des doses ou alternatives.....	58
5) Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	59
a) Pharmacocinétique.....	59
b) Modifications en cas de cirrhose.....	59
c) Adaptation des doses ou alternatives.....	59
6) Antibiotiques.....	60
a) Pharmacocinétique.....	60

b) Modifications en cas de cirrhose.....	60
c) Adaptation des doses ou alternatives.....	61
7) Statines.....	61
a) Pharmacocinétique.....	61
b) Modifications en cas de cirrhose.....	62
c) Adaptation des doses ou alternatives.....	62
8) Antidiabétiques oraux.....	63
a) Pharmacocinétique.....	63
b) Modifications en cas de cirrhose.....	64
c) Adaptation des doses ou alternatives.....	64
9) Antihypertenseurs.....	65
a) Pharmacocinétique.....	65
b) Modifications en cas de cirrhose.....	66
c) Adaptation des doses ou alternatives.....	66
C) Prévention de la iatrogénie liée à l'insuffisance hépatique.....	67
IV) ÉTAT DES LIEUX DE LA CONNAISSANCE DES ÉQUIPES OFFICINALES SUR LA RELATION CIRRHOSE-MÉDICAMENTS.....	68
A) Problématique et objectifs de l'enquête.....	68
B) Matériels et méthodes.....	68
C) Résultats de l'enquête.....	69
1) Informations générales.....	69
2) Connaissances générales sur la cirrhose et son impact sur la métabolisation des médicaments.....	72
3) Pratiques professionnelles.....	79
D) Discussion.....	88
CONCLUSION.....	97
BIBLIOGRAPHIE.....	98
ANNEXES.....	104
Annexe 1 : Métabolisation des principes actifs par les cytochromes P450 et Pgp, inhibiteurs et inducteurs enzymatiques.....	104
Annexe 2 : Traitements associés à chaque pathologie hépatique.....	106
Annexe 3 : Questionnaire réalisé à destination des pharmaciens d'officine, préparateurs en pharmacie, étudiants en pharmacie, apprentis préparateurs en pharmacie en France.....	110

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
- ALAT : Alanine aminotransférase
- AFLD : Alcoholic fatty liver disease (stéatose hépatique liée à l'alcool)
- ARN : Acide ribonucléique
- ASAT : Aspartate aminotransférase
- BHE : Barrière hémato encéphalique
- CBP : Cholangite biliaire primitive
- CHC : Carcinome hépatocellulaire
- COX : Cyclo-oxygénase
- CSP : Cholangite sclérosante primitive
- CYP : Cytochrome P450
- DFG : Débit de filtration glomérulaire
- EA : Echinococcose alvéolaire
- EEG : Electroencéphalogramme
- EPPH : Effet de premier passage hépatique
- GABA : Acide gamma-aminobutyrique
- GGT : Gamma glutamyltranspeptidase
- HMG CoA : 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A
- HTP : Hypertension portale
- IR : Insuffisance rénale
- IRM : Imagerie par résonance magnétique
- LVO : Ligature de varice oesophagienne
- MASH : Metabolic dysfunction-Associated SteatoHepatitis
- MASLD : Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease
- MELD : Model for End-Stage Liver Disease
- MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
- NAPQI : N-acetyl-p-benzoquinone imine
- PAL : Phosphatase alcaline
- RCH : Rectocolite hémorragique
- RCP : Résumé des caractéristiques du produit
- SBC : Syndrome de Budd-Chiari
- TIPS : Transjugular intrahepatic porto-systemic shunt
- TP : Taux de prothrombine
- VHA : Virus de l'hépatite A
- VHB : Virus de l'hépatite B
- VHC : Virus de l'hépatite C
- VHD : Virus de l'hépatite D
- VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Tableau d'attribution des points pour le score de Leipzig.....	35
Tableau 2 : Tableau d'attribution des points pour le score de Child-Pugh.....	42
Tableau 3 : Propriétés pharmacocinétiques des benzodiazépines.....	51
Tableau 4 : Propriétés pharmacocinétiques des opiacés.....	54
Tableau 5 : Propriétés pharmacocinétiques des antibiotiques.....	60
Tableau 6 : Propriétés pharmacocinétiques des statines.....	61
Tableau 7 : Propriétés pharmacocinétiques des antidiabétiques oraux.....	63
Tableau 8 : Propriétés pharmacocinétiques des antihypertenseurs.....	65

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie du foie : description des lobes (a) et des segments (b).....	23
Figure 2 : Schéma simplifié de la coagulation.....	27
Figure 3 : Scanner d'un angiome hépatique.....	36
Figure 4 : Scanner d'une hyperplasie nodulaire focale.....	37
Figure 5 : Scanner d'un adénome hépatocellulaire.....	38
Figure 6 : Principe de la méthode du TIPS.....	46
Figure 7 : Principe de la méthode de LVO.....	47
Figure 8 : Métabolisation hépatique des médicaments.....	48
Figure 9 : Métabolisation hépatique des médicaments en cas d'insuffisance hépatocellulaire.....	50
Figure 10 : Schéma de métabolisation des benzodiazépines.....	52
Figure 11 : Schéma de métabolisation de la codéine.....	54
Figure 12 : Métabolisme du paracétamol à dose thérapeutique (a) et en cas de surdosage (b).....	57
Figure 13 : Statut du répondant (n = 108).....	70
Figure 14 : Nombre de répondants en fonction de leur expérience (n = 108).....	70
Figure 15 : Régions d'exercice (n = 108).....	71
Figure 16 : Typologie de l'officine (n = 108).....	72
Figure 17 : Sources d'informations sur le lien cirrhose - médicaments (n = 108).....	73
Figure 18 : Niveau d'information reçu sur le lien entre cirrhose et médicaments (n = 108).....	74
Figure 19 : Niveau d'information reçu sur le lien entre cirrhose et médicaments parmi les répondants "formation initiale seule" et "formation initiale et continue" (n = 93)..	74
Figure 20 : Dans quelle mesure estimez-vous que la cirrhose affecte la métabolisation des médicaments ? (n = 108).....	75
Figure 21 : Quels mécanismes principaux sous-tendent les modifications de la métabolisation chez un patient cirrhotique ? (n = 108).....	76
Figure 22 : Quels sont les principaux risques iatrogènes liés à l'utilisation de médicaments chez les patients cirrhotiques ? (n = 108).....	76
Figure 23 : Quels médicaments nécessitent une adaptation posologique chez les patients atteints de cirrhose ? (n = 108).....	77
Figure 24 : Citer une famille de médicaments à éviter en cas de cirrhose décompensée (n = 112).....	78
Figure 25 : Fréquence de prise en charge de patients cirrhotiques (n = 108).....	79
Figure 26 : Fréquence d'adaptation posologique si nécessaire (n = 108).....	80
Figure 27 : Attitude face à un doute sur une prescription de patient cirrhotique (n = 108).....	80
Figure 28 : Niveau de confort avec la gestion des médicaments chez le patient cirrhotique (n = 108).....	81
Figure 29 : Niveau de confort avec la cirrhose et les médicaments dans la région Hauts-de-France et en dehors (n = 108).....	82

Figure 30 : Ressenti du niveau de formation sur l'usage des médicaments dans les maladies hépatiques (n = 108).....	83
Figure 31 : Avez-vous déjà suivi une formation spécifique ? (n = 108).....	84
Figure 32 : Attitude face à une ordonnance incluant 3g de paracétamol chez un patient cirrhotique (n = 108).....	85
Figure 33 : Attitude face à un patient atteint de cirrhose chronique avancée (Child B ou C) avec une statine (n = 108).....	85
Figure 34 : Vous arrive-t-il/est-il déjà arrivé d'intervenir pour une modification de traitement chez un patient cirrhotique ? (n = 108).....	87
Figure 35 : A quelle fréquence prenez-vous en charge des patients cirrhotiques? (parmi ceux qui ne sont jamais intervenus pour une modification de traitement) (n = 108).....	88

INTRODUCTION

La cirrhose est une pathologie hépatique chronique dont les étiologies peuvent être multiples : virale, auto-immune, métabolique, génétique, oncologique, parasitaire ou encore vasculaire. Elle se caractérise par une altération des fonctions hépatiques conduisant à une insuffisance hépatocellulaire, une hypertension portale ou évoluant vers des conséquences oncologiques à type de cholangiocarcinome, et principalement de carcinome hépatocellulaire.

Le foie étant le principal organe de la métabolisation des médicaments, la diminution des fonctions enzymatiques augmente le risque iatrogène et la survenue d'effets indésirables liés aux surdosages médicamenteux.

Le rôle des professionnels de santé (médecins et pharmaciens) est essentiel pour adapter les traitements et prévenir les complications liées à cette pathologie. La connaissance des mécanismes pharmacologiques, de l'impact de la cirrhose sur la métabolisation des médicaments ainsi que des recommandations peut varier d'un pharmacien à l'autre.

L'objectif de cette thèse est de décrire l'impact de la cirrhose sur la métabolisation médicamenteuse et le risque iatrogène retrouvés dans la littérature, tout en réalisant un état des lieux des connaissances des professionnels officinaux à ce sujet.

I) LE FOIE : UN ORGANE CENTRAL

A) Généralités

1) Localisation et caractéristiques morphologiques

Le foie est un organe situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen, dans la région sous diaphragmatique, sur la droite de l'estomac et au-dessus du duodénum. Il est protégé par les côtes. Il n'est normalement pas palpable. Il a une coloration brunâtre, est lisse et mou quand il est sain (1).

2) Anatomie

Le foie est constitué de 2 lobes : le lobe droit et le lobe gauche (Figure 1a). Il est divisé en 8 segments (Figure 1b) :

- segment I (aussi appelé le lobe Caudé) : en avant de la veine cave
- segment II : secteur postérieur gauche
- segment III : secteur antérieur gauche
- segment IV (aussi appelé le lobe Carré) : secteur antérieur gauche
- segment V : partie inférieure du segment antérieur droit
- segment VI : partie inférieure du segment postérieur droit
- segment VII : partie supérieure du segment postérieur droit
- segment VIII : partie supérieure du segment antérieur droit (2).

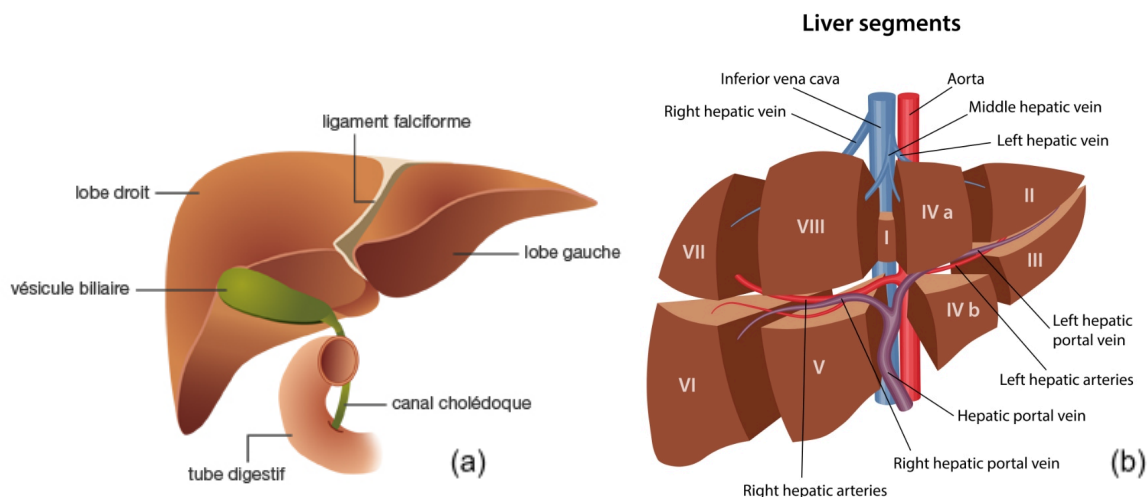


Figure 1 : Anatomie du foie : description des lobes (a) (3) et des segments (b) (4)

3) Vascularisation

Le foie est l'un des organes les plus vascularisés : 25 à 30% du débit cardiaque se dirige vers cet organe (5). Le sang arrive de l'artère hépatique (riche en oxygène, pauvre en nutriments) mais aussi de la veine porte (pauvre en oxygène, riche en nutriments) pour former des sinusoides (capillaires étant en contact avec les hépatocytes en formant ainsi une forte zone d'échanges). Ces derniers se jettent

dans les veines centrolobulaires. Ainsi, les veines hépatiques peuvent rejoindre la veine cave inférieure et le sang retourne ensuite vers le cœur (6).

B) Fonctions

1) Détoxification : filtration, épuration du sang (métabolisation)

Le foie a un rôle majeur dans la détoxification de l'organisme et l'élimination des médicaments. Ce système d'épuration est basé sur des étapes de biotransformation, correspondant à des réactions enzymatiques, menant à un ou plusieurs métabolites. Le but de ces réactions est de faciliter l'élimination des molécules liposolubles en augmentant leur hydrosolubilité. Elles peuvent conduire à des métabolites susceptibles d'être plus ou moins toxiques que la molécule de départ. Il existe deux types de biotransformations : le métabolisme de phase I (réactions de fonctionnalisation) et le métabolisme de phase II (réactions de conjugaison).

a) Métabolisme de phase I (fonctionnalisation)

Les enzymes hépatiques responsables de la fonctionnalisation sont appelées cytochromes P450 (CYP450). Ces enzymes procèdent à des réactions d'oxydation, de réduction ou d'hydrolyse des molécules lipophiles. Pour nommer un cytochrome, il existe quatre familles (CYP1, CYP2, CYP3, CYP4), des sous-familles (CYP1A, CYP2C...) et des isoenzymes (CYP3A4, CYP2C9...). Les principales isoformes impliquées dans le métabolisme sont les CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 qui métabolisent plus de 90% des médicaments couramment prescrits. En cas d'insuffisance hépatique, l'activité de ces cytochromes peut être significativement réduite, conduisant à une accumulation de médicaments dans l'organisme et à une augmentation du risque de toxicité. L'insuffisance hépatique, quelle que soit son origine (cirrhose, hépatite virale chronique, stéatose hépatique avec fibrose plus ou moins avancée...), entraîne des perturbations dans l'expression et l'activité des cytochromes. Par exemple, l'activité du CYP3A4, l'un des plus importants, peut être réduite de manière significative chez les patients atteints de cirrhose. Il en résulte une diminution de la clairance des médicaments métabolisés par cette enzyme.

L'activité enzymatique de ces cytochromes peut être influencée par certains médicaments inducteurs ou inhibiteurs de CYP450.

1) Induction des CYP450

L'induction des CYP450 provoque une accélération du métabolisme des médicaments, ce qui peut entraîner deux conséquences majeures : une diminution de l'efficacité si les métabolites formés sont inactifs, une augmentation de l'effet ou de la toxicité si les métabolites sont actifs.

Ce processus d'induction est relativement lent, car il repose sur l'activation des gènes des cytochromes et la synthèse des protéines correspondantes. Les premiers effets peuvent se manifester dès 24h pour les inducteurs puissants (comme la rifampicine). Parmi les inducteurs les plus connus, il existe la rifampicine, le phénobarbital, la carbamazépine et l'alcool. L'effet maximal de l'induction met cependant plusieurs jours (en moyenne 7 jours) à survenir. Après l'arrêt de l'inducteur, plusieurs jours sont nécessaires pour que l'activité enzymatique retrouve son niveau normal. L'exemple classique est celui de la warfarine (antivitamine K) dont le métabolisme est accéléré par l'induction du CYP2C9 sous l'effet de la carbamazépine (antiépileptique) et de la rifampicine (antituberculeux). Afin de préserver l'effet anticoagulant, il devient nécessaire d'augmenter la dose de warfarine, ce qui expose à un risque hémorragique si les doses ne sont pas ajustées lors de l'arrêt de l'inducteur.

2) Inhibition des CYP450

L'inhibition des cytochromes P450 entraîne une réduction du métabolisme des médicaments, ce qui peut provoquer une augmentation des effets thérapeutiques ou toxiques pour les molécules actives, ou une diminution de l'efficacité pour les prodrogues qui nécessitent une activation métabolique.

L'inhibition est un mécanisme rapide se produisant par blocage direct de l'enzyme avec des effets observables en moins de 24 heures. Les inhibiteurs les plus courants du cytochrome P450 incluent des antifongiques (kétoconazole, miconazole) et des antirétroviraux (ritonavir), certains antibiotiques (ciprofloxacine, érythromycine), des antidépresseurs (fluvoxamine) . Un exemple classique est l'inhibition du métabolisme du tacrolimus par les macrolides et les antifongiques imidazolés, qui augmente la toxicité rénale de ce médicament. L'inhibition peut aussi être recherchée dans des contextes spécifiques. Par exemple, le ritonavir est co-administré avec d'autres antiprotéases dans le traitement du VIH (virus de l'immunodéficience humaine) non pas pour ses propriétés antivirales, mais pour ses effets inhibiteurs sur le CYP3A4, augmentant ainsi la biodisponibilité des autres médicaments. Le cobicistat est également utilisé à cette fin, en association avec l'elvitegravir, l'emtricitabine et le ténofovir dans le traitement du VIH (7).

Le tableau présenté en annexe 1, élaboré par les pharmaciens et médecins pharmacologues des Hôpitaux Universitaires de Genève à partir de données provenant d'études *in vitro*, recense une liste de médicaments métabolisés par les cytochromes P450 avec leurs principaux inducteurs et inhibiteurs de ces cytochromes.

b) Métabolisme de phase II (conjugaison)

Une fois les étapes de phase I passées, ce sont les réactions de conjugaison qui ont lieu (phase II). Les enzymes responsables de ces transformations sont des enzymes cytosoliques, présentes en grande quantité dans le foie, mais aussi dans

les poumons et les reins. Différentes réactions de transfert d'un groupement polaire sur la molécule concernée sont possibles :

- glucuroconjugaison : transfert de l'acide glucuronique, catalysé par des UDP-glucuronyl-transférases (UGT) favorisant la fixation de ce groupement sur un oxygène, un soufre ou un azote;
- glycoconjugaison : transfert d'une glycine;
- sulfoconjugaison : transfert d'un sulfate;
- autres conjugaisons possibles : radicaux méthyl (CH_3), acétyl (CH_3CO).

Les métabolites ainsi formés sont censés être moins actifs que la molécule de départ. Il existe des facteurs de variabilité interindividuelle du métabolisme par le foie: des facteurs physiologiques (âge, grossesse,...), pathologiques (insuffisance hépatique, insuffisance cardiaque,...), génétiques (métaboliseurs rapides, lents...) mais aussi des interactions médicamenteuses survenant suite à l'administration d'inducteurs et/ou d'inhibiteurs enzymatiques (7).

2) Synthèse : synthèse de la bile, des protéines et néoglucogenèse

La bile est synthétisée par les hépatocytes au niveau du canalicule biliaire, puis modifiée par les cholangiocytes (cellules épithéliales biliaires qui apportent une sécrétion hydro-électrolytique) par des mécanismes de sécrétion et de réabsorption lors de son passage dans les canaux biliaires. La formation de la bile est réalisée grâce à une filtration osmotique des acides biliaires et des solutés osmotiquement actifs, par des transporteurs membranaires spécifiques (leur expression est régulée par des récepteurs nucléaires). Les récepteurs nucléaires sont le FXR (farnesoid X receptor), le PXR (pregnane X receptor), isolé chez la souris, dont l'homologue humain est le SXR (steroid and xenobiotic receptor), le CAR (constitutive androstane receptor) et le LXR alpha et bêta (liver X receptor). Ils sont activés par des ligands : les acides biliaires, issus de la dégradation du cholestérol. La bile ainsi créée gagne le tube digestif par les canaux biliaires, et permet la digestion des graisses dans l'intestin grêle. Elle transporte également les produits liposolubles à éliminer, depuis le foie jusqu'à l'intestin (8).

Après avoir ingéré des aliments, ces derniers sont dégradés en protéines et acides aminés qui servent à la synthèse des protéines sanguines : albumine, hémoglobine, globuline, facteurs de coagulation. L'albumine est la principale protéine du sang (50 à 65% du plasma sanguin) : elle transporte notamment les hormones thyroïdiennes, la bilirubine non conjuguée, les acides gras, le calcium mais aussi les médicaments. En règle générale, il n'existe pas d'augmentation de sa concentration sanguine. En revanche, il est courant d'observer une diminution de sa concentration qui résulte d'une atteinte hépatique par une diminution de sa synthèse, dans des situations de dénutrition, dans certaines pertes (syndrome néphrotique) mais aussi dans l'expansion des liquides biologiques retrouvés dans les oedèmes. Cette concentration diminue physiologiquement chez la femme enceinte (9).

Les facteurs de coagulation sont fabriqués pour la plupart dans le foie selon le déroulement suivant (Figure 2) :

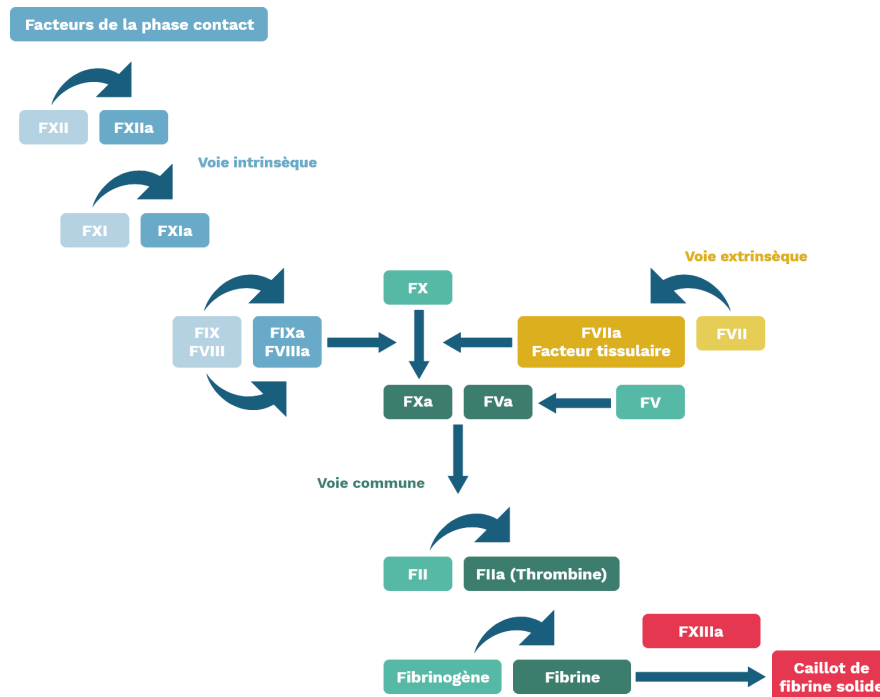


Figure 2 : Schéma simplifié de la coagulation (10)

Le facteur V (ou pro-accéléline) est uniquement synthétisé par le foie. Il reflète l'état de la fonction hépatique et est mesuré en pourcentage par rapport à un taux normal (ce dernier varie de 70 à 120%) (11).

Le foie est responsable de la néoglucogénèse (synthèse de glucose à partir de molécules non glucidiques). Ce phénomène intervient lorsque la glycémie est basse et que les réserves, stockées sous forme de glycogène, sont également faibles. C'est un mécanisme réflexe contre l'hypoglycémie, néfaste pour le système nerveux (12).

3) Stockage : vitamines, glycogène

Le foie est un réservoir de vitamines liposolubles (A, D, E, K). Contrairement aux vitamines hydrosolubles éliminées dans les urines, les vitamines liposolubles peuvent s'accumuler dans l'organisme et être toxiques (surtout les vitamines A et D) en provoquant des symptômes tels que des nausées, vomissements, maux de tête, évanouissement, lésions du foie, atteinte rénale...

D'autre part, il est capable de stocker le glucose sous forme de glycogène (réserve du glucose). Ainsi, lorsque les sources de glucose alimentaires diminuent, la glycémie diminue, amenant le foie à compenser les besoins de l'organisme en libérant du glucose.

II) LES MALADIES DU FOIE

De nombreuses maladies peuvent toucher le foie avec des étiologies différentes : liées à l'alcool, dysmétaboliques, virales, auto-immunes, génétiques, vasculaires thrombotiques, oncologiques.

A) Étiologie virale : hépatites

1) Hépatite A

L'hépatite A est une hépatite virale causée par le virus de l'hépatite A (VHA). Elle est transmise par contact étroit avec une personne infectée (contamination directe), des aliments comme des crustacés ou des crudités lavés dans une eau contaminée (contamination indirecte) selon une transmission oro-fécale, le virus étant présent dans les selles. Il peut également se transmettre lors de rapports sexuels anaux et oraux, ou plus rarement par voie sanguine (injection de drogue avec un matériel souillé). En France, c'est une maladie à déclaration obligatoire.

L'infection est souvent asymptomatique surtout chez les enfants. Cependant, certains symptômes peuvent apparaître : ictère cutanéomuqueux, douleurs abdominales, fièvre, fatigue prolongée, urines foncées, selles décolorées... La maladie peut évoluer vers une hépatite fulminante, qui est la forme grave d'hépatite nécessitant une greffe de foie.

Le diagnostic se fait par une sérologie, mettant en évidence des anticorps dirigés contre le VHA dans le sang. Il n'existe aucun traitement antiviral contre le virus de l'hépatite A. La guérison se fait en quelques semaines pour la plupart des patients. Il est nécessaire de proscrire alcool et médicaments, qui ont un effet toxique sur le foie (13,14).

2) Hépatite B

L'hépatite B est une hépatite virale causée par le virus de l'hépatite B (VHB). Elle est transmise par voie sanguine ou sexuelle, mais également de la mère à l'enfant. L'hépatite peut être aiguë ou évoluer vers une forme chronique définie par la persistance d'un antigène HBs depuis plus de six mois, avec possibilité d'évolution vers une fibrose avancée, voire une cirrhose avec des potentielles complications carcinologiques (CHC pouvant survenir également à l'absence de fibrose avancée). Très souvent asymptomatique, elle est révélée par un taux anormalement élevé de transaminases (ASAT et ALAT). Si des symptômes sont observés, il s'agit de fatigue, somnolence, douleurs musculaires ou articulaires, ictère, nausées et vomissements.

Le diagnostic se fait par détection d'antigènes appartenant au virus : l'antigène HBs (AgHBs). Une fois que le patient a totalement éliminé le virus et développé des anticorps anti-HBc, il est considéré comme guéri et immunisé.

Les traitements du VHB sont décrits dans l'Annexe 2 (15).

3) Hépatite C

L'hépatite C est une hépatite virale causée par le virus de l'hépatite C (VHC). Elle est principalement transmise par voie sanguine, la transmission par voie sexuelle étant faible (sauf au cours de rapports traumatiques) et concernant essentiellement les hommes ayant des rapports avec des hommes et séropositifs au VIH. L'hépatite C peut se manifester sous une forme aiguë ou évoluer vers une hépatite chronique (70 à 80% des cas). Les principales complications sont en lien avec le développement de la fibrose voire une évolution potentielle vers une cirrhose avec insuffisance hépatique, signes d'hypertension portale ou cancers. Des symptômes peu spécifiques peuvent être présents (fatigue, perte d'appétit) ainsi que des manifestations extra hépatiques (douleurs musculaires, prurit, insulino-résistance). Le diagnostic repose sur le dépistage des anticorps du virus de l'hépatite C (VHC) couplé à la détection de l'ARN viral.

Le traitement du VHC est décrit en Annexe 2 (16).

4) Hépatite D

L'hépatite D est une hépatite virale provoquée par le virus de l'hépatite D (VHD). Ce dernier a besoin du VHB pour se répliquer, il ne peut donc pas y avoir d'hépatite D sans VHB. Cette co-infection est considérée comme la forme la plus grave d'hépatite virale chronique selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) car elle évolue rapidement vers la mort *via* un développement de fibrose avancée et de complications carcinologiques. Elle se transmet par lésion cutanée (tatouage, injection...) ou par voie sanguine (plus rarement par transmission mère enfant). Les symptômes ne peuvent se distinguer des autres hépatites virales et apparaissent entre 3 et 7 semaines après l'infection : fièvre, fatigue, nausées, vomissements, perte d'appétit, urines foncées, selles claires, ictère. L'évolution vers une hépatite D chronique est rare (5% des cas). La surinfection par le VHD accélère d'environ 10 ans l'évolution vers la cirrhose par rapport à une infection simple par le VHB.

Le diagnostic est réalisé par mise en évidence d'immunoglobulines G (IgG) et M (IgM) anti-VHD, et confirmé par la présence sérique de l'ARN viral du VHD.

Le traitement du VHD est décrit en Annexe 2 (17).

5) Hépatite E

L'hépatite E est une hépatite virale causée par le virus de l'hépatite E. L'infection est surtout aiguë, guérissant au bout de 8 à 10 semaines. Elle provoque une inflammation hépatique conduisant à la destruction d'une partie des cellules du foie. Grâce à la fonction régénératrice du foie, ce dernier synthétise de nouvelles cellules permettant ainsi la guérison. Elle peut cependant évoluer vers une hépatite fulminante dans de plus rares cas. La transmission se fait essentiellement par voie oro-fécale via le contact avec la matière fécale ou la consommation d'eau contaminée ou de viande mal cuite. Le sang est aussi une source de contamination chez un individu portant le virus, ainsi que la transmission mère-enfant (très rare).

Les symptômes apparaissent après une période d'incubation d'environ 1 à 8 semaines, et se manifestent par un ictère, une fièvre, une fatigue, des démangeaisons accompagnées de douleurs abdominales, nausées et vomissements. Concernant le diagnostic, il s'établit sur la base d'une détection d'immunoglobulines de type IgM spécifiques ou du génome viral. En France, il n'existe pas de dépistage systématique du virus de l'hépatite E contrairement au VIH, VHC ou VHB. Le traitement est symptomatique et l'hépatite E n'est pas traitée la plupart du temps car l'infection guérit spontanément après production d'anticorps par l'organisme. Il existe cependant un traitement, décrit en Annexe 2 (18).

B) Étiologie auto-immune

1) Hépatite auto-immune

L'hépatite auto-immune se caractérise par une production d'auto-anticorps dirigés contre les cellules du foie. C'est une maladie inflammatoire chronique évoluant par poussées d'intensité variable. Les symptômes se manifestent par une fatigue, une somnolence, des douleurs musculaires et/ou articulaires. Dans certains cas, la maladie peut se manifester d'emblée sous forme d'une hépatite aiguë sévère avec potentielle progression vers une forme fulminante associant une encéphalopathie hépatique et des signes d'insuffisance hépatocellulaire. Le diagnostic se fait à partir d'une prise de sang montrant une élévation des transaminases (ALAT, ASAT), IgG, hypergammaglobulinémie, anticorps anti-LKM et anti muscles lisses; la biopsie du foie permet de confirmer le diagnostic. Chez les patients présentant peu ou pas de symptômes, une simple surveillance suffit. Le traitement est décrit en Annexe 2 (19).

2) Cholangite biliaire primitive

La cholangite biliaire primitive (CBP) résulte d'une attaque progressive et lente des voies biliaires par le système immunitaire du patient, étant ainsi considérée comme une maladie auto-immune. Anciennement appelée "cirrhose biliaire primitive", le changement de dénomination décidé après concertation internationale permet de conserver l'acronyme CBP tout en reflétant plus fidèlement la réalité actuelle de la maladie : en 2017, moins de la moitié des patients évoluent vers une cirrhose. La CBP touche surtout les femmes âgées de 40 à 60 ans, avec une prévalence d'une femme sur 1000 après 40 ans. Lorsque les canaux biliaires sont endommagés, la bile et d'autres substances ne peuvent pas être éliminées et s'accumulent dans le foie. Le terme cholangite désigne l'inflammation des voies biliaires, et primitive indique que la cause exacte de cette détérioration est inconnue (elle pourrait se développer chez des personnes génétiquement prédisposées en réponse à un facteur environnemental). La CBP évolue généralement lentement, elle peut être asymptomatique, le diagnostic est posé dans un contexte de cholestase. En cas de symptômes, ils se caractérisent par une fatigue chronique (légère à

sévère), un prurit souvent localisé sur les paumes des mains ou plante des pieds, un ictère, une apparition de petits nodules blancs sous la peau généralement autour des yeux. D'autres symptômes non liés à la CBP peuvent être observés tels qu'une sécheresse des muqueuses (nez, yeux, bouche, vagin), des troubles thyroïdiens, des douleurs articulaires, un syndrome de Raynaud.

Le traitement de la CBP est décrit dans l'Annexe 2 (20).

3) Cholangite sclérosante primitive

Les cholangites sclérosantes primitives (CSP) se manifestent par une inflammation et une fibrose des voies biliaires, qu'elles soient situées à l'intérieur ou à l'extérieur du foie. Cette atteinte entraîne des sténoses des canaux biliaires, ce qui perturbe l'écoulement normal de la bile provoquant une cholestase. Si cette obstruction persiste, elle peut favoriser l'apparition d'une fibrose hépatique, pouvant évoluer vers une cirrhose biliaire. La prévalence est estimée à 10/100000 chez les sujets caucasiens (5000 cas en France), habituellement chez le sujet jeune (< 40 ans) de sexe masculin. Contrairement à la CBP, la CSP peut également affecter les enfants. Une particularité majeure de la CSP est son association fréquente avec une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), notamment la rectocolite hémorragique (RCH) dans la majorité des cas, et plus rarement la maladie de Crohn. Elle peut être soit primitive (d'origine inconnue, probablement en partie auto-immune et souvent associée à une MICI), soit secondaire à une cause identifiable de lésion des voies biliaires comme une ischémie due à une obstruction de l'artère hépatique. Les manifestations de la maladie sont variées incluant des démangeaisons, un ictère, de la fièvre ou des anomalies dans les tests hépatiques. L'augmentation des phosphatases alcalines (PAL) et gamma GT (GGT) avec cholestase est le signe biologique classique. La CSP présente également de multiples formes cliniques, allant des atteintes des très petits canaux biliaires à l'association avec une hépatite auto-immune. Par conséquent, cette pathologie doit être envisagée devant toute maladie hépatique d'origine inexplicée.

L'examen de référence pour évaluer les voies biliaires est la cholangiographie pouvant être réalisée par différentes méthodes notamment par cholangio IRM (ou bili IRM) qui permet une visualisation claire et non invasive des voies biliaires. Pour évaluer la rigidité du foie, principalement liée à la quantité de fibrose, une élastométrie hépatique (Fibroscan) est recommandée. La prise en charge de la CSP est décrite en Annexe 2 (21).

C) Étiologie parasitaire : échinococcose alvéolaire

L'échinococcose alvéolaire est une zoonose parasitaire causée par le stade larvaire d'*Echinococcus multilocularis*. Les personnes infectées développent des tumeurs multikystiques à croissance lente, la maladie s'attaque principalement au foie. Le cycle biologique d'*E. multilocularis* implique un hôte définitif et un hôte

intermédiaire. Les renards sont les hôtes définitifs les plus courants. Les humains peuvent être des hôtes intermédiaires accidentels et sont infectés soit indirectement par la consommation de baies, de champignons ou d'autres produits contaminés du garde-manger de la nature, soit par contact direct avec un hôte définitif infecté (22).

Le diagnostic de l'échinococcose alvéolaire (EA) est généralement posé grâce à une échographie. La sérologie pour l'échinococcose alvéolaire est généralement demandée en seconde intention et permet habituellement de confirmer le diagnostic. Dans les cas où la sérologie n'est pas concluante, des examens morphologiques complémentaires (sur les corps et organes visibles) sont souvent nécessaires pour établir le diagnostic.

La majorité des personnes sont naturellement résistantes à l'infection par le parasite de l'échinococcose alvéolaire, ce qui explique sa rareté. Cependant, depuis une vingtaine d'années, avec l'augmentation des traitements immunosuppresseurs pour diverses maladies inflammatoires chroniques et les chimiothérapies pour les cancers, une augmentation des cas d'échinococcose alvéolaire opportuniste a été observée chez les patients immunodéprimés (23).

La prise en charge est décrite en Annexe 2.

D) Étiologie génétique

1) Hémochromatose

L'hémochromatose héréditaire est une maladie génétique autosomique récessive, qui survient chez les homozygotes porteurs d'une mutation du gène HFE présent sur le bras court du chromosome 6. Elle est caractérisée par une surcharge en fer causée par une absorption accrue du fer malgré un apport alimentaire normal, provoquant un dysfonctionnement de plusieurs organes (foie, pancréas, cœur, thyroïde...). Le fer se dépose dans les cellules sous forme d'hémosidérine, ce qui conduit à la mort cellulaire et au remplacement par un dépôt fibreux. Il existe quatre types d'hémochromatose héréditaire : type 1 (forme classique) à type 4.

La cirrhose est présente chez 15% des patients atteints d'hémochromatose. Les patients sont en général asymptomatiques jusqu'à l'âge adulte et le diagnostic n'est posé qu'une fois que plusieurs systèmes sont touchés. Les premiers signes cliniques sont une fatigue intense, des arthralgies et une léthargie. Les manifestations tardives surviennent lorsque le fer commence à se déposer progressivement dans les tissus :

- décoloration de la peau;
- arthropathie : due au dépôt de cristaux de pyrophosphate de calcium dans les articulations (pseudogoutte), se manifestant par une arthrite et un gonflement des articulations;
- **atteinte hépatique** : l'ictère est présent ou non, mais des anomalies de la fonction hépatique sont observées dans 75% des patients

(cirrhose, hépatomégalie, hypertension portale, ascite). La **cirrhose** ne survient que dans 10 à 15% des cas, mais le risque de carcinome hépatocellulaire (CHC) augmente chez les patients présentant une cirrhose et une hémochromatose;

- atteinte cardiaque : cardiomyopathies, arythmies, insuffisance cardiaque;
- dysfonctionnement endocrinien : diabète sucré, hypogonadisme hypophysaire (diminution de la libido chez l'homme, aménorrhée chez la femme), hypopituitarisme, dysfonctionnement thyroïdien, surrénalien, parathyroïdien, ostéoporose;
- cancers : le risque de cancer du foie est multiplié par 20 chez les patients atteints d'hémochromatose par rapport à la population générale;
- infections : risque accru d'infection à *Yersinia enterocolitica*, *Listeria monocytogenes* et *Vibrio vulnificus*.

Le diagnostic commence par une mesure augmentée du coefficient de saturation de la transferrine (> 50% chez l'homme ou > 40% chez la femme) associée plus ou moins avec une augmentation de la ferritine sérique (> 300 µg/L chez l'homme ou > 200 µg/L chez la femme). Le test génétique de mutation confirme le diagnostic dans plus de 90% des cas. Une biopsie hépatique est à discuter dans les cas suivants : enzymes hépatiques élevées dans un cas diagnostiqué d'hémochromatose, taux de ferritine sérique supérieur à 1000 µg/L.

La prise en charge de l'hémochromatose est décrite en Annexe 2.

Grâce aux progrès réalisés dans le diagnostic et la prise en charge de l'hémochromatose, le pronostic s'est amélioré au cours des dernières années. La fibrose hépatique ou la cirrhose est le principal indicateur pronostique au moment du diagnostic (24).

2) Maladie de Gaucher

La maladie de Gaucher est une affection génétique rare dont la prévalence en France est de 1 naissance sur 60 000 par an. Elle est caractérisée par l'accumulation anormale d'une substance appelée glucocérebroside (ou glucosylcéramide) dans les cellules de divers organes, en lien avec un déficit d'activité d'une enzyme lysosomale, la glucocérebrosidase. Cette maladie est de transmission autosomique récessive. Il existe trois types de manifestations en fonction de l'âge d'apparition et de la gravité : type 1 (95% des cas, le plus courant, chronique et touchant le foie), type 2 ou "aigu neurologique" (moins de 1% des cas, le plus sévère) et type 3 ou "subaigu neurologique" (moins de 5% des cas).

L'accumulation de glucocérebroside dans les lysosomes impacte principalement les macrophages qui deviennent volumineux (appelés "cellules de Gaucher") et provoquent une augmentation de la taille d'organes tels que le foie, la rate, les os et parfois les poumons.

Dans le foie, cette accumulation entraîne une mort cellulaire. Les hépatocytes sont remplacés par des tissus cicatriciels rigides (fibrose) pouvant conduire à une **cirrhose** et à un dysfonctionnement hépatique.

Le diagnostic de la maladie de Gaucher repose principalement sur un dosage enzymatique mesurant l'activité de la glucocérébrosidase, qui est très faible chez les patients atteints. Le test génétique n'est pas indispensable pour établir le diagnostic mais il peut être utile en cas de doute pour identifier le type de la maladie, il peut conduire à des études génétiques chez d'autres membres de la famille.

Les traitements sont décrits dans l'Annexe 2 (25,26).

3) Maladie de Wilson

La maladie de Wilson est une pathologie génétique autosomique récessive causée par une accumulation excessive de cuivre dans l'organisme, notamment dans le foie et le cerveau (noyaux gris centraux). Elle résulte d'un dysfonctionnement d'une protéine principalement présente dans le foie, responsable de l'élimination du cuivre via la bile (principale voie d'excrétion du cuivre). Ce dysfonctionnement provoque l'accumulation progressive de cuivre, d'abord dans les cellules hépatiques puis dans d'autres organes. Son excès entraîne la génération de radicaux libres provoquant l'oxydation de protéines et de lipides vitaux. Cette pathologie touche 1 personne sur 30 000.

Les manifestations cliniques de la maladie de Wilson sont très diverses et peuvent toucher plusieurs organes. Elle se manifeste le plus souvent par des symptômes hépatiques ou neurologiques chez les enfants, adolescents ou jeunes adultes.

- Les atteintes hépatiques surviennent généralement avant les symptômes neurologiques et varient considérablement, allant de simples anomalies des tests hépatiques à une **cirrhose**, voire une hépatite aiguë sévère ou fulminante.
- Les symptômes neurologiques apparaissent fréquemment chez les adolescents plus âgés et sont également très variables : tremblements, dysarthrie, dystonie, souvent associés à des signes psychiatriques, notamment des états dépressifs.
- Un anneau de Kayser-Fleischer autour de la cornée, de couleur verte ou bronze, causé par des dépôts de cuivre, peut être observé. D'autres atteintes peuvent être présentes telles que des atteintes rénales, ostéoarticulaires ou endocriniennes (27).

Le diagnostic de la maladie de Wilson repose le score de Leipzig (Tableau 1).

Tableau 1 : Tableau d'attribution des points pour le score de Leipzig (28)

Paramètres	Points
Anneau de Kayser-Fleischer présent	2
Symptômes neuropsychiatriques (ou lésions radiologiques typiques sur IRM cérébrale) présents	2
Anémie hémolytique à test de Coombs négatif (+ élévation du cuivre sérique)	1
Cuprurie/24h (sans hépatite aiguë)	
< 100µg/24h chez l'adulte et < 40µg/24h chez l'enfant	0
1 à 2 fois la normale	1
plus de 2 fois la normale	2
valeur basale normale mais > 500µg/24h après test à la D-penicillamine	2
Dosage du cuivre intra-hépatique	
< 50µg/g de poids sec	-1
jusqu'à 5 fois la normale	1
plus de 5 fois la normale	2
Coloration positive des hépatocytes par la Rhodanine (si le dosage de cuivre intra-hépatique n'est pas disponible)	1 si absence
Céruloplasmine sérique	
> 20 mg/dL	0
10-20 mg/dL	1
< 10 mg/dL	2
Recherche de mutation du gène ATP7B	
mutations pathogènes sur les 2 chromosomes	4
mutations pathogènes sur 1 seul chromosome	1
aucune mutation pathogène	0

Le score total est établi de la manière suivante :

- > 4 points : diagnostic hautement probable de la maladie de Wilson
- 2-3 points : diagnostic possible mais non certain (examens complémentaires)
- 0-1 : diagnostic peu probable

Concernant le traitement, il est décrit en Annexe 2 (28,29).

E) Étiologie oncologique

1) Cholangiocarcinome

Le cholangiocarcinome est un cancer qui prend naissance dans les cholangiocytes (cellules qui tapissent les parois des voies biliaires). C'est le deuxième cancer du foie le plus fréquent, après le carcinome hépatocellulaire. La cirrhose, la CSP ainsi que certaines maladies parasitaires du foie sont des facteurs de risque de développer des cholangiocarcinomes intra-hépatiques.

Le diagnostic de cholangiocarcinome est souvent posé tardivement car la maladie provoque peu de symptômes, surtout lorsque le cancer se développe dans les canaux intra-hépatiques. Les signes cliniques apparaissent généralement lorsque la tumeur comprime les gros canaux biliaires, dans ce cas les patients peuvent présenter un ictère cutané et/ou conjonctival, ou encore un prurit.

Le diagnostic peut être suspecté lors d'un examen radiologique tel qu'une échographie, un scanner ou une IRM, mais la confirmation définitive repose sur l'histologie. Le traitement est décrit en Annexe 2 (30).

2) Tumeurs hépatiques bénignes

Il existe plusieurs types de tumeurs bénignes du foie, notamment l'angiome hépatique, l'hyperplasie nodulaire focale et l'adénome hépatocellulaire. Ces tumeurs apparaissent généralement sur un foie sain, chez des patients sans antécédents de maladie hépatique chronique. Le diagnostic repose généralement sur des examens radiologiques, qui suffisent dans la majorité des cas à identifier le type de tumeur bénigne. Cependant, en cas de doute, une biopsie de la tumeur peut parfois être requise pour confirmation.

a) L'angiome hépatique

L'angiome hépatique est une tumeur bénigne du foie, considérée comme une malformation vasculaire localisée dans une région spécifique de l'organe. Il est généralement détecté par imagerie (Figure 3). L'angiome hépatique ne provoque ni douleurs ni complications, et ne nécessite ni traitement ni suivi particulier. Il est présent chez environ 3 % de la population.

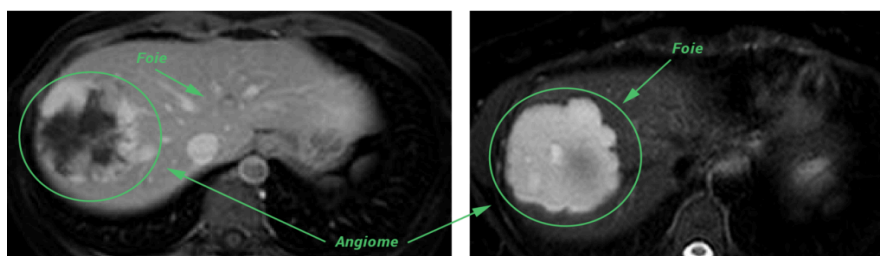


Figure 3 : Scanner d'un angiome hépatique (31)

b) L'hyperplasie nodulaire focale

L'hyperplasie nodulaire focale est une tumeur bénigne du foie qui apparaît principalement chez les jeunes femmes. Son diagnostic repose généralement sur l'imagerie (Figure 4), mais en cas de doute, une biopsie peut être nécessaire. Contrairement à d'autres affections, cette tumeur n'est pas influencée par la grossesse ou l'utilisation de contraceptifs oraux, qui ne nécessitent donc pas d'être interrompus. L'hyperplasie nodulaire focale ne présente aucun risque de complications, notamment d'hémorragie ou de transformation cancéreuse, et ne requiert ni suivi spécifique ni traitement particulier.

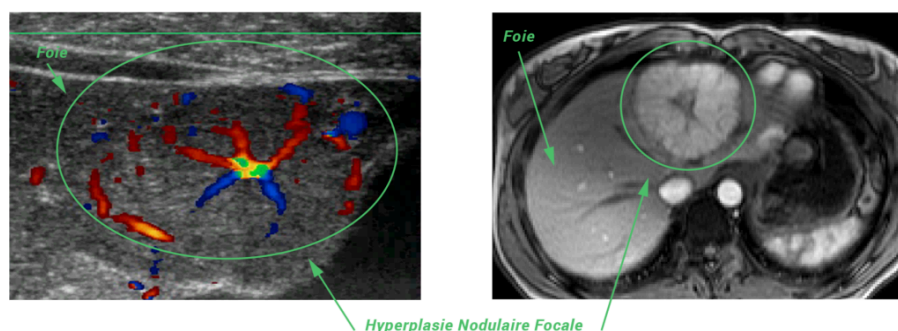


Figure 4 : Scanner d'une hyperplasie nodulaire focale (31)

c) L'adénome hépatocellulaire

L'adénome hépatocellulaire est une tumeur bénigne du foie, se développant principalement chez les jeunes femmes. L'utilisation de contraceptifs contenant des œstrogènes favorise son apparition, bien que cette tumeur reste rare chez les utilisatrices de ce type de contraception. Une biopsie de la tumeur et du foie sain adjacent peut être nécessaire pour confirmer le diagnostic et évaluer le sous type d'adénome, pour une surveillance ultérieure.

L'adénome hépatocellulaire peut occasionnellement causer des douleurs au niveau du foie et, plus rarement, entraîner des saignements intra-hépatiques ou intra-abdominaux. Le risque de cancérisation varie selon le sous-type d'adénome avec un risque très augmenté en cas d'adénomes mutés bêta caténine.

L'arrêt de la contraception œstrogénique est impératif dans tous les cas d'adénome, tandis que d'autres méthodes contraceptives peuvent être utilisées sans risque. Une perte de poids est également recommandée pour les patients en surpoids, car cela peut contribuer à la progression des adénomes hépatocellulaires. En cas de risque significatif de saignement ou de transformation maligne, une intervention chirurgicale pour retirer la partie du foie affectée peut être envisagée. Si le risque de complications est faible ou inexistant, une surveillance par imagerie (échographie ou IRM) sera proposée (Figure 5) (31).

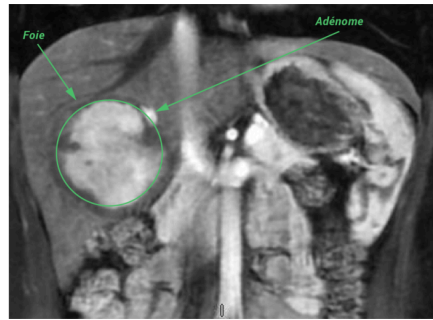


Figure 5 : Scanner d'un adénome hépatocellulaire (31)

3) Cancer du foie

Le carcinome hépatocellulaire (CHC), principal cancer primitif du foie, survient la plupart du temps en cas de fibrose avancée à l'exception de la stéatopathie dysmétabolique et de l'hépatite B. Les principales causes de la cirrhose incluent une consommation excessive et prolongée d'alcool, les infections chroniques par les VHB et VHC, ainsi que le syndrome métabolique qui regroupe des conditions telles que le surpoids, l'obésité, le diabète et l'hypertension artérielle.

Il est responsable de 500 000 à 1 million de décès chaque année, le classant au 3e rang des causes de mortalité dans le monde. En France, environ 8 000 décès annuels sont attribués au CHC. Lorsque le diagnostic est posé après l'apparition de symptômes, le taux de survie à 5 ans est estimé à 15%.

La stratégie de dépistage, qui consiste à réaliser une échographie abdominale tous les 6 mois chez les patients atteints de cirrhose, permet un traitement plus efficace et réduit la mortalité liée au CHC d'environ 40%. Les avancées en imagerie permettent aujourd'hui de détecter des nodules de très petite taille, de l'ordre de 1 cm de diamètre.

La prise en charge du carcinome hépatocellulaire (CHC) présente deux défis majeurs :

- le besoin d'un traitement radical car il est crucial de viser la résection ou la destruction complète de la tumeur;
- la présence de la **cirrhose** qui constitue un facteur de risque pour les complications liées à toute intervention.

Le choix du traitement se base principalement sur deux critères : la gravité de la cirrhose et le stade de la tumeur. Les petites tumeurs localisées sont souvent accessibles à des traitements curatifs qui peuvent offrir des rémissions complètes et durables.

Les principaux traitements du CHC sont décrits en Annexe 2 (32).

F) Étiologie vasculaire thrombotique : syndrome de Budd-Chiari

Le syndrome de Budd-Chiari (SBC) désigne l'ensemble des effets liés à l'obstruction du drainage veineux du foie, quelle que soit la localisation de l'obstacle, allant des petites veines hépatiques jusqu'à la veine cave inférieure terminale. Il existe deux formes :

- le SBC primitif : causé par la formation d'un caillot (thrombus) dans la veine, entraînant un rétrécissement plus ou moins important,
- le SBC secondaire : résulte d'une obstruction par un élément externe à la veine, tel qu'une tumeur, un parasite ou une compression d'origine différente.

Environ la moitié des cas de SBC sont liés à un trouble myéloprolifératif (polyglobulie essentielle, thrombocytopenie essentielle), les autres sont dus à des facteurs héréditaires, la contraception par oestroprogestatifs (qui entraînent un état d'hypercoagulabilité), la grossesse...

Chez plus de 80% des patients atteints du SBC, un facteur de risque de thrombose est identifié. Cette obstruction veineuse perturbe l'écoulement du sang du foie vers la veine cave inférieure et le cœur, provoquant une congestion hépatique. Cette congestion gêne également l'entrée du sang dans le foie, réduisant l'apport en oxygène. Le manque d'oxygène et la congestion sont responsables des symptômes de la maladie (hypertension portale, varices de localisation digestive pouvant saigner, ascite, ictère, encéphalopathie hépatique, insuffisance rénale) (34,35).

Pour confirmer un SBC, le médecin prescrit des examens d'imagerie ciblant les veines hépatiques et la veine cave inférieure : échographie-Doppler hépatique, IRM hépatique et scanner hépatique. Les signes biologiques ne sont pas spécifiques avec une légère augmentation des transaminases (ALAT, ASAT) et du taux de PAL.

Le traitement du SBC est décrit en Annexe 2 (33,34).

G) Stéatose et stéato-hépatite

La stéatose hépatique est appelée maladie du "foie gras". Elle peut se présenter sous deux formes : maladie hépatique stéatosique associée à une dysfonction métabolique (MASLD : Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease) ou une stéatose hépatique alcoolique (AFLD : Alcoholic Fatty Liver Disease). La stéatose hépatique peut évoluer vers une forme plus grave inflammatoire appelée stéatohépatite liée à une dysfonction métabolique (MASH : Metabolic dysfunction-Associated SteatoHepatitis) ou stéatohépatite alcoolique (SHA) (mortalité de 60% à six mois liée à l'absence de corticothérapie efficace).

La maladie hépatique stéatosique associée à une dysfonction métabolique (MASLD) est la forme la plus commune. Liée à un syndrome métabolique, elle touche à peu près 30 à 40% des hommes et 15 à 20% des femmes en population générale (35).

Elle a par ailleurs un lien avec l'insulinorésistance, l'athérosclérose, l'obésité, la dyslipidémie et l'hypertension. L'accumulation des triglycérides dans les hépatocytes provoque un stress oxydatif et une réponse inflammatoire qui mènent à une stéatohépatite liée à une dysfonction métabolique (MASH), pouvant évoluer en cirrhose.

Il existe deux types de MASH :

- MASH d'origine génétique associée à un taux d'ALAT élevé : le foie produit lui-même les graisses qui s'y accumulent;
- MASH cardio-métabolique caractérisée par des taux de triglycérides et d'HbA1c élevés : les graisses sont importées depuis la circulation sanguine (36).

La consommation chronique d'alcool est une autre cause de stéatose hépatique (AFLD) avec pas moins de 90% des patients avec un mésusage en alcool souffrant d'une AFLD. Ces derniers ont 10% de risque de développer une cirrhose.

Certains médicaments peuvent être responsables d'une stéatose hépatique : tétracycline, acide valproïque, dexaméthasone, amiodarone, méthotrexate, tamoxifène et acide acétylsalicylique. Elle survient après plusieurs semaines ou mois de traitement, et elle est réversible à l'arrêt du traitement. Cependant, pour les médicaments de chimiothérapie, il est nécessaire de continuer le traitement tout en surveillant les signes d'atteinte hépatique ou d'hypertension portale (37–39).

1) Prise en charge de la stéatohépatite métabolique

D'abord, il faut identifier les patients à risque, c'est-à-dire ceux présentant un syndrome métabolique, un diabète de type 2 ou une obésité. Il est nécessaire d'écartier toute autre maladie hépatique telle que l'hépatite virale par exemple (VHB, VHC...) et de vérifier l'absence d'intoxication alcoolique. Un bilan biologique est réalisé pour doser les transaminases (ASAT/ALAT), la bilirubine, les plaquettes, le taux de prothrombine, les phosphatases alcalines (PAL), les gamma-glutamyl transférases (GGT). Une échographie est réalisée pour détecter la stéatose. Ensuite, le score Fibrosis-4 du patient (aussi appelé FIB-4), est calculé en prenant en compte l'âge, le taux de plaquettes et de transaminases (40). Le FIB-4 est un score qui permet d'évaluer le risque de fibrose :

$$\text{FIB} - 4 = \frac{\text{Age (ans)} \times \text{ASAT (UI/L)}}{\text{Nombre de plaquettes (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALAT (UI/L)}}}$$

Si FIB-4 < 1,3 : le risque de fibrose hépatique avancée est faible, le test est à refaire 1 à 3 ans plus tard.

Si FIB-4 ≥ 1,3 : il faut réaliser une élastométrie (Fibroscan) afin de mesurer l'élasticité du foie (examen non douloureux).

L'élastométrie mesure la dureté du foie par envoi d'ultrasons sur le tissu hépatique. Plus la fibrose est présente, plus le foie est dur et l'élasticité augmentée (en kiloPascal). Elle se caractérise par cinq stades :

- F0 : pas de fibrose;
- F1 : fibrose minimale;
- F2 : fibrose significative;
- F3 : fibrose sévère;
- F4 : **cirrhose**.

Si le résultat est supérieur à 8 kPA, le risque de fibrose hépatique avancée est élevé, il faut consulter un hépatologue (41).

Le traitement de la MASLD repose sur la mise en place de règles hygiéno-diététiques permettant d'obtenir une perte pondérale. Des médicaments récents ont été validés dont le resmétirom permettant d'obtenir une régression de la stéatose et de la fibrose. La chirurgie bariatrique permet d'avoir une perte pondérale importante et soutenue dans le temps entraînant une régression de la stéatose et de la fibrose.

2) Evolution de la stéatohépatite métabolique

La stéatose hépatique (qui touche 8,4 millions d'adultes en France) est une accumulation de graisses dans le foie qui peut évoluer vers une hépatite métabolique ou MASH (qui touche 3 à 5% d'adultes en France). Caractérisée par une inflammation importante du foie, la consultation spécialisée par l'hépatologue est recommandée à partir du stade F2. La réversibilité de la fibrose est plus importante dans les états pré-cirrotiques. Chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique, une régression de la cirrhose est possible sous réserve d'une perte pondérale conséquente. En cas de cirrhose, les complications sont les mêmes avec une probabilité plus importante d'événements cardiovasculaires et de CHC et une probabilité moins importante de décompensation hépatique (38).

H) Cirrhose

1) Physiopathologie et diagnostic

La cirrhose est le résultat d'un processus irréversible de lésions hépatiques diffuses modifiant l'organisation structurale du foie. La fibrose hépatique apparaît suite à une destruction des hépatocytes, formant un tissu fibreux qui entoure des nodules anormaux. Ces nodules sont la conséquence d'une régénération anarchique des cellules hépatiques détruites. En France, la cirrhose provoque 15 000 décès par an (5^e cause de mortalité) (42).

Les principales causes de cirrhose sont : la consommation excessive chronique d'alcool (plus de 2 verres par jour chez la femme, 3 verres chez l'homme) dans 50 à 75% des cas, l'infection par le VHB ou VHC, le syndrome métabolique provoquant une MASH, les maladies auto-immunes ou génétiques (hémochromatose). Le tabac a un rôle toxique aggravant (43).

Au stade de cirrhose compensée, la maladie ne présente en général ni symptôme ni douleur. Cependant, certains symptômes peuvent être perçus tels que la fatigue, la perte d'appétit, les crampes musculaires, une perte de poids ou encore des nausées et vomissements, une hépatomégalie ou une splénomégalie.

Au stade de cirrhose décompensée, d'autres symptômes sont observés : ictère, hématurie et méléna, ascite, encéphalopathie hépatique, oedèmes des membres inférieurs (44–46).

2) Score de Child-Pugh

Aussi appelé classification de Child-Turcotte-Pugh, le score de Child-Pugh permet d'établir un pronostic de survie du patient cirrhotique à un ou deux ans (47). Ce score est établi suivant 5 paramètres : la bilirubine, l'albumine, l'ascite, le taux de prothrombine (TP), l'encéphalopathie. L'attribution de 1 à 3 points est donnée à chaque paramètre de la manière suivante (Tableau 2) :

Tableau 2 : Tableau d'attribution des points pour le score de Child-Pugh

	1 point	2 points	3 points
Bilirubine (µmol/L)	< 35	35 - 50	> 50
Albumine (g/L)	> 35	28 - 35	< 28
Ascite	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
INR TP (%)	< 1,7 > 50%	1,7 - 2,2 40 - 50%	> 2,2 < 40%
Encéphalopathie	Absente	Légère à modérée (stade 1 - 2)	Sévère (stade 3 - 4)

Les points sont ensuite additionnés pour obtenir un score total et définir le stade de la cirrhose :

- score de 5 à 6 points : Child-Pugh A (cirrhose compensée) avec une survie à un an de 100% et à deux ans de 85%;
- score de 7 à 9 points : Child-Pugh B (cirrhose modérée) avec une survie à un an de 80% et à deux ans de 57%;
- score de 10 à 15 points : Child-Pugh C (cirrhose sévère) avec une survie à un an de 45% et à deux ans de 35%.

Le score de Child-Pugh présente des avantages par sa simplicité d'utilisation, permettant ainsi d'établir rapidement le stade de la cirrhose et la survie à un an du patient. Il existe également le score MELD (Model for End-Stage Liver Disease) obtenu par une formule alliant la bilirubine, la créatinine et l'INR :

$$MELD = 3,78 \times \ln(\text{bilirubinémie (mg/dL)}) + 11,2 \times \ln(\text{INR}) + 9,57 \times \ln(\text{créatininémie (mg/dL)}) + 6,43$$

Celui-ci permet d'établir une survie à 3 mois, il est plutôt utilisé chez les patients inscrits sur liste d'attente de transplantation hépatique.

3) Complications de la cirrhose

a) Ictère

L'ictère ou hyperbilirubinémie est caractérisé par une coloration jaune des tissus corporels résultant de l'accumulation de bilirubine (en lien avec un excès de production ou un défaut d'élimination). L'ictère est un indicateur clinique essentiel de la maladie du foie.

1) Physiopathologie

Au niveau pré-hépatique, dans les cellules réticulo-endothéliales de la rate, du foie et de la moelle osseuse, l'hème libéré par les globules rouges défectueux ou sénescents subit des réactions pour former la bilirubine, produit final de l'hème, sous forme non conjuguée donc insoluble. L'albumine fixe la bilirubine pour la rendre plus soluble dans le sang et la transporte jusqu'aux hépatocytes.

Au niveau hépatique, la bilirubine subit une conjugaison à l'acide glucuronique, ce qui la rend soluble dans la bile.

Au niveau post-hépatique, cette bilirubine conjuguée est libérée dans les canalicules biliaires pour être stockée dans la vésicule biliaire. Arrivée à l'intestin grêle, les bactéries coliques déconjuguent et métabolisent la bilirubine en urobilinogènes (80% sont excrétés dans les fèces et la stercobiline, le reste subit une circulation entérohépatique, certains urobilines sont excrétées dans le rein ce qui colore l'urine en jaune).

Un dysfonctionnement au niveau pré-hépatique se traduit par des taux sériques élevés en bilirubine non conjuguée tandis qu'un dysfonctionnement au niveau post-hépatique se traduit par des taux sériques élevés de bilirubine conjuguée. L'insuffisance hépatique peut entraîner une augmentation de ces deux types de bilirubine.

L'accumulation de bilirubine peut se manifester sous quatre formes :

- cholestase cytoplasmique : pigment jaune qui remplit le cytoplasme des hépatocytes;
- cholestase canaliculaire : bile dans les canalicules biliaires;
- cholestase canalaire (ou ductulaire) : bile dans les canaux biliaires de Hering intra-hépatiques;
- cholestase ductale : bile dans les canaux biliaires extra-hépatiques.

Enfin, la bilirubine peut traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE), pénétrer dans le cerveau et avoir des effets neurotoxiques. Une enzyme est présente à la surface de la membrane mitochondriale interne pour aider à l'oxydation de la bilirubine et protéger le cerveau de ces effets.

2) Diagnostic

Les paramètres évalués dans la cirrhose sont les taux sériques de transaminases, de PAL, de GGT, d'albumine sérique, de protéines et de bilirubine totale (48). Ceux-ci peuvent être complétés par des sérologies ou encore des examens d'imagerie.

3) Traitements et complications

L'ictère en lui-même ne requiert pas de traitement chez l'adulte, le traitement se concentre sur sa cause. Le prurit léger associé à la cholestase peut être traité par des bains chauds ou à l'avoine, ou par des antihistaminiques. Le prurit modéré à sévère est traité par des séquestrants des acides biliaires comme la cholestyramine (Questran®), ou encore d'autres médicaments comme l'hydroxyzine ou la rifampicine. Leur utilisation doit être prudente et adaptée à la gravité de la cirrhose.

La bilirubine insoluble est nocive pour les cellules. En raison des mécanismes qui protègent contre un taux élevé de bilirubine, les effets neurotoxiques (pouvant entraîner des lésions neurologiques permanentes appelées ictères nucléaires) sont limités aux nouveaux-nés chez lesquels la BHE est peu développée. Ces niveaux élevés de bilirubine sont neurotoxiques (48).

b) Encéphalopathie hépatique

L'encéphalopathie hépatique englobe les troubles neurologiques résultant d'une atteinte cérébrale secondaire à une dysfonction hépatique, lorsque d'autres causes neurologiques (comme un traumatisme crânien ou un accident vasculaire) ont été exclues. Elle est essentiellement causée par des toxines qui n'ont pas été éliminées par le foie. Lorsque le foie est défaillant, des toxines telles que l'ammoniaque peuvent atteindre le cerveau, entraînant divers troubles neurologiques dont la nature et la gravité peuvent varier. C'est une complication fréquente de la cirrhose.

Tout patient atteint de cirrhose présentant un comportement anormal doit réaliser un examen neurologique pour rechercher une encéphalopathie hépatique.

Un taux élevé d'ammonium dans le sang peut orienter le diagnostic vers une dysfonction hépatique associée. La réalisation d'un électroencéphalogramme (EEG) est souvent utile pour diagnostiquer l'encéphalopathie, bien que cet examen ne permette pas d'identifier spécifiquement une origine hépatique (il aide cependant à exclure l'épilepsie).

Les avancées actuelles permettent d'effectuer des examens d'imagerie fonctionnelle du cerveau, tels que la spectro-IRM cérébrale, qui révèlent des signes spécifiques d'atteinte hépatique.

Le traitement repose sur deux axes : le traitement du facteur déclenchant et le traitement spécifique de la maladie. La prévention des situations susceptibles de provoquer ou d'aggraver un épisode est cruciale. Le lactulose est le traitement de

première ligne car il accélère le transit intestinal et réduit la prolifération bactérienne, limitant ainsi le passage des toxines de l'intestin vers le foie. Pour prévenir les récurrences, un antibiotique spécifique du tube digestif, la Rifaximine, peut être ajouté au traitement, en cas d'encéphalopathie réfractaire (49).

c) Hypertension portale

L'hypertension portale (HTP) est une augmentation de la pression dans la veine porte. Elle résulte d'une obstruction au flux sanguin à différents niveaux :

- en amont du foie, comme dans le cas d'une thrombose de la veine porte;
- au niveau du foie : la principale cause en France est la cirrhose, qu'elle soit due à l'alcool, à une infection par les virus de l'hépatite B ou C, au diabète ou à l'obésité (il existe l'HTP cirrhotique et l'HTP non cirrhotique);
- en aval du foie, par exemple en raison de la formation de caillots dans les veines hépatiques (qui sortent du foie) ou du syndrome de Budd-Chiari.

L'hypertension portale cirrhotique entraîne deux complications majeures :

- la formation de veines ("shunts", dérivations ou collatérales) qui contournent le foie, provoquant l'apparition de varices oesophagiennes ou gastriques. Ces varices constituent un risque d'hémorragies digestives graves en raison d'un risque de rupture. De plus, ces veines détournent le sang du foie, l'empêchant ainsi de bénéficier de l'effet "filtrant et détoxifiant", lui permettant ainsi de rejoindre directement la circulation générale;
- l'ascite, qui correspond à un épanchement liquidien dans la cavité abdominale.

Les complications de l'hypertension portale non cirrhotique sont principalement représentées par les hémorragies digestives liées à la rupture de varices, tandis que l'ascite reste peu fréquente, survenant dans seulement 10 à 34% des cas (50).

Le diagnostic peut être établi à l'occasion du diagnostic de la cirrhose, grâce au dépistage qui comprend la recherche de varices oesophagiennes via une endoscopie, ou la détection d'une ascite par un examen clinique ou par imagerie. Une HTP est suspectée en cas de thrombopénie. Le fibroscan et l'application des critères de BAVENO permettent de faire un diagnostic d'HTP cliniquement significative de façon non invasive. Le diagnostic peut également être posé plus tardivement, lorsque des complications surviennent.

Différents traitements sont envisageables selon les complications présentes. Pour prévenir les hémorragies liées à la rupture de varices, un traitement médicamenteux quotidien à base de bêta-bloquants (propranolol ou carvedilol principalement) ou une prise en charge endoscopique par ligature. Pour combattre l'accumulation d'ascite, le traitement repose principalement sur un régime pauvre en sel associé à la prise de diurétiques (furosémide, spironolactone...). Des traitements plus spécifiques (TIPS) sont également possibles.

1) TIPS (Transjugular intrahepatic porto-systemic shunt)

Le TIPS est une anastomose, c'est-à-dire une dérivation qui relie une branche de la veine porte à l'une des veines hépatiques (Figure 6). Cette technique permet de rétablir une pression normale ou presque normale dans le système de la veine porte. Elle est utilisée pour traiter ou prévenir les complications de l'HTP, surtout en cas de cirrhose. Le TIPS est une procédure de radiologie interventionnelle qui consiste à créer un canal entre une branche de la veine porte et une veine hépatique et à le maintenir ouvert par l'insertion d'une prothèse métallique couverte à l'intérieur du foie. Cette procédure, très efficace, reste réservée aux cas de contre-indication aux bêta-bloquants et n'est pas indiquée pour tous les patients (elle n'est pas indiquée en cas d'insuffisance cardiaque par exemple).

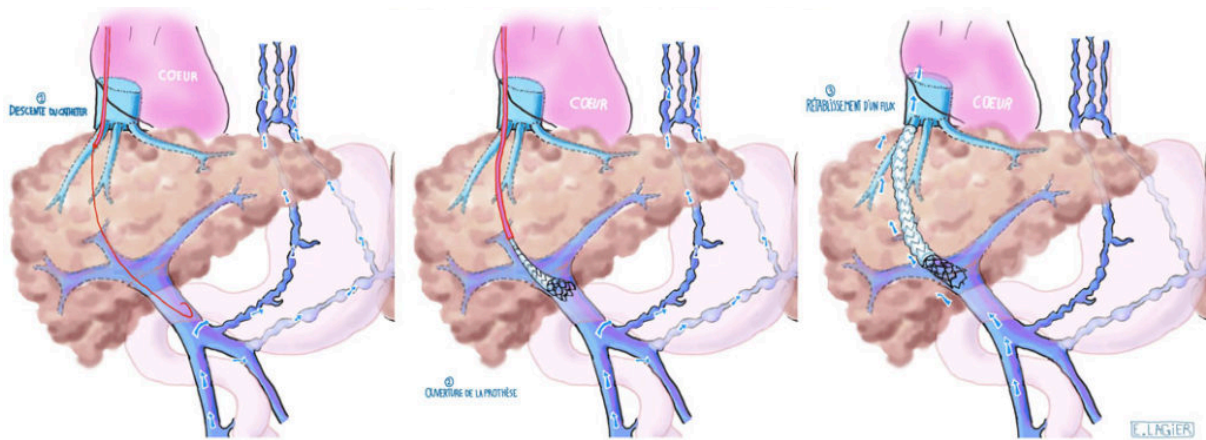


Figure 6 : Principe de la méthode du TIPS (51)

2) Ligature de varices oesophagiennes (LVO)

Cette technique est employée comme traitement endoscopique de référence pour prévenir ou traiter une hémorragie due à la rupture de varices oesophagiennes ou gastriques (Figure 7). Elle consiste à placer un élastique autour d'une varice après l'avoir aspirée. Cet élastique étrangle la varice, qui finit par tomber après quelques jours, laissant place à une cicatrisation. Lors d'une même séance, plusieurs élastiques peuvent être placés sur différentes varices.

Il existe deux types de LVO : la LVO d'hémostase, utilisée pour stopper une hémorragie en cours, et la LVO préventive, effectuée chez un patient présentant de grosses varices oesophagiennes à risque de rupture. Dans ce dernier cas, la LVO a un objectif préventif. Parfois, une sclérose des varices est associée à cette LVO.

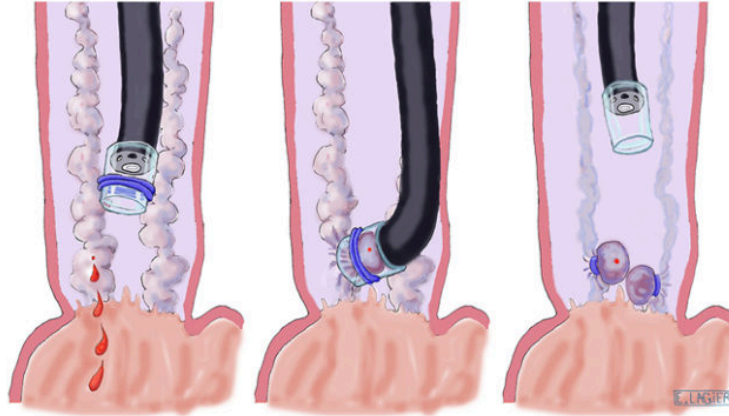


Figure 7 : Principe de la méthode de LVO (52)

3) Paracentèse : ponction d'ascite

La paracentèse consiste à percer la paroi abdominale à l'aide d'une aiguille contenant un cathéter afin de drainer l'ascite. Un appareil échographique peut être utilisé pour localiser l'ascite. Une fois l'aiguille introduite dans l'abdomen et le liquide aspiré, l'aiguille est retirée, laissant le cathéter en place pour permettre l'évacuation maximale du liquide.

Cette intervention a deux objectifs : analyser le liquide afin de détecter une éventuelle infection et évacuer l'ascite, offrant un soulagement immédiat surtout en cas d'ascite tendue. Si plus de trois à cinq litres de liquide sont retirés, une perfusion d'albumine est nécessaire (53,54).

III) IMPACT DE L'INSUFFISANCE HÉPATIQUE SUR LA MÉTABOLISATION DES MÉDICAMENTS

A) Lien physiopathologique entre insuffisance hépatocellulaire et modifications pharmacocinétiques des médicaments

1) Extraction hépatique

La clairance hépatique est définie par trois facteurs : l'efficacité des enzymes hépatiques (appelée clairance intrinsèque Cl_{int}), le flux sanguin hépatique (Q_h) et la fraction libre du médicament (F_l correspondant à la partie non liée aux protéines plasmatiques). Elle se calcule selon la formule $Cl_h = Q_h \times E_h$ avec E_h le coefficient d'extraction hépatique ($E_h = Cl_{int} \times F_l / Q_h + Cl_{int} \times F_l$).

La figure 8 détaille les étapes de métabolisation des médicaments.

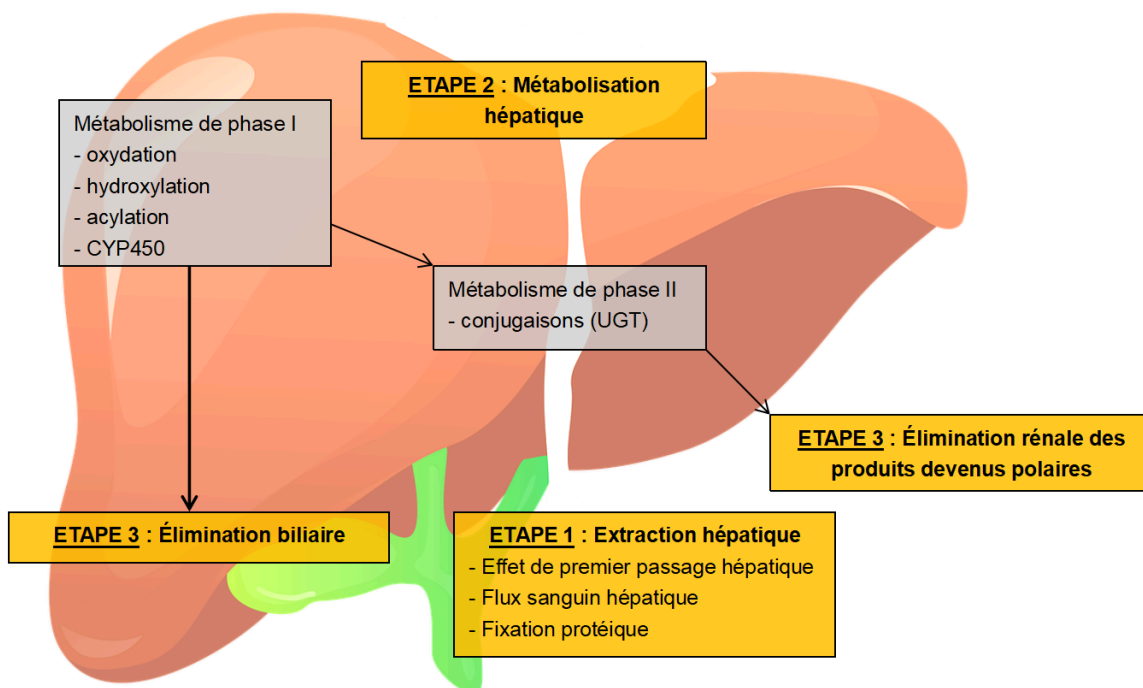


Figure 8 : Métabolisation hépatique des médicaments (inspirée de (55))

L'effet de premier passage hépatique (EPPH) a un rôle particulier dans l'efficacité du principe actif. Lorsqu'un médicament présente une forte affinité pour les hépatocytes et les enzymes hépatiques, une partie de la dose administrée par voie orale est captée dès son passage par la veine porte avant d'atteindre la circulation générale. Si cette extraction hépatique est élevée, alors le médicament est très peu voire pas du tout retrouvé dans la circulation générale.

Pour les médicaments présentant un haut coefficient d'extraction hépatique, le foie élimine quasiment la totalité du substrat apporté par le flux sanguin hépatique. Par conséquent, toute modification du débit sanguin hépatique peut altérer la clairance hépatique des médicaments.

Dans le plasma, l'albumine et l' α 1-glycoprotéine acide sont les principales protéines impliquées dans la fixation des médicaments. L'albumine fixe principalement les médicaments acides alors que l' α 1-glycoprotéine acide fixe les médicaments basiques. Comme le foie est le lieu de synthèse de ces protéines, en cas d'insuffisance hépatique ou d'hypoalbuminémie, la diminution de la fixation protéique entraîne une augmentation de la fraction libre des médicaments, pouvant influencer leur volume de distribution et augmenter leur effet pharmacologique.

Nous pouvons classer les médicaments à biotransformation hépatique en deux groupes selon leur coefficient d'extraction :

- médicaments à haut coefficient d'extraction hépatique ($E_n > 0,7$), qualifiés de débit-dépendants : leur clairance hépatique est déterminée par le débit sanguin hépatique. Leur EPPH est élevé, leur biodisponibilité peut être fortement réduite en cas de fonction hépatocellulaire normale. L'implication des enzymes hépatiques et de la liaison aux protéines plasmatiques est faible.
 - *exemples : bêta-bloquants, opioïdes*
- médicaments à bas coefficient d'extraction hépatique ($E_n < 0,3$) qualifiés de enzymes-dépendants : leur clairance hépatique est déterminée par les capacités enzymatiques du foie et leur liaison aux protéines plasmatiques. Ils ont un EPPH faible, mais sont sensibles aux modifications de l'activité enzymatique (induction ou inhibition).
 - *exemples : paracétamol, benzodiazépines (55)*

2) Modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

L'insuffisance hépatocellulaire a des conséquences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Les médicaments à forte extraction hépatique subissent une réduction de l'EPPH, ce qui augmente leur biodisponibilité par voie orale. La diminution de la synthèse protéique hépatique (albumine et α 1-glycoprotéine acide) entraîne une élévation de la fraction libre des médicaments. Ceci est dû à une diminution du débit sanguin hépatique, notamment en cas de shunts intrahépatiques ou shunts porto-systémiques. La modification du volume de distribution (augmenté

en raison d'une rétention hydrosodée) affecte principalement les médicaments hydrophiles. Il y a également une altération des capacités enzymatiques hépatiques: les réactions de conjugaison (biotransformations de type II), situées majoritairement dans les zones péri portales, sont généralement préservées plus longtemps que les réactions d'oxydation (biotransformations de type I), prédominantes dans les zones centrolobulaires. Enfin, il y a une diminution des capacités d'élimination biliaire (cholestase), ce qui entraîne une augmentation de la demi-vie d'élimination des médicaments excrétés par cette voie (55). La figure 9 détaille les modifications de métabolisation lors d'une insuffisance hépatocellulaire.

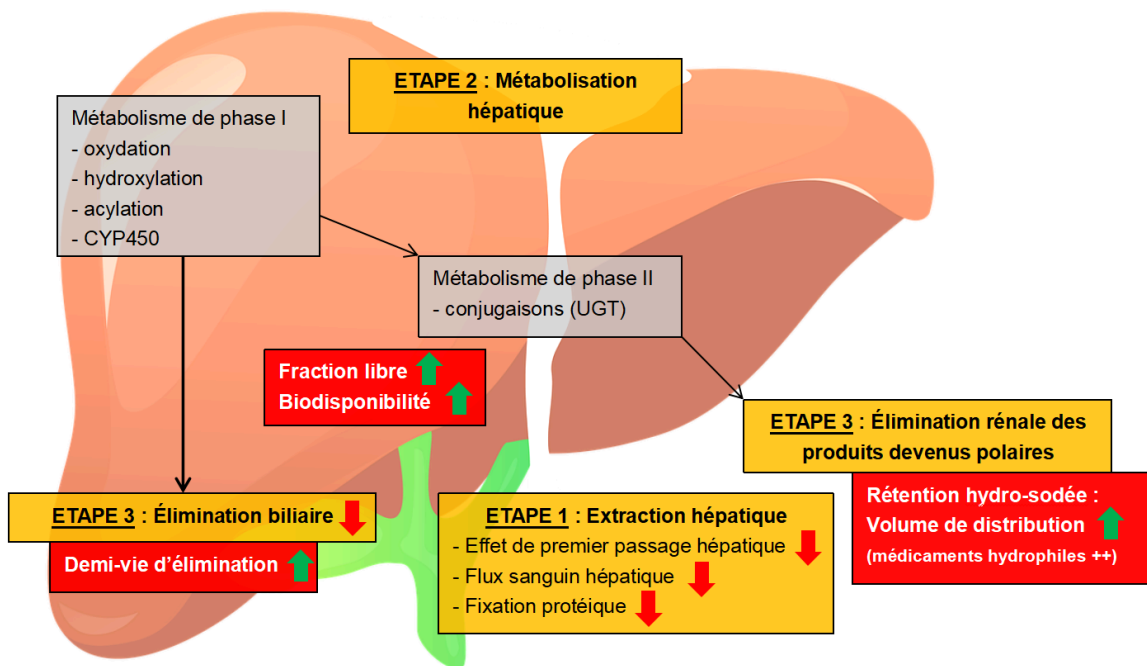


Figure 9 : Métabolisation hépatique des médicaments en cas d'insuffisance hépatocellulaire (inspirée de (55))

B) Recommandations actuelles d'adaptation thérapeutique selon les classes pharmacologiques

Pour chaque classe médicamenteuse, nous allons présenter la pharmacocinétique des principes actifs commercialisés. Ceci permettra ensuite d'aborder les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques survenant en cas d'insuffisance hépatique, plus particulièrement en cas de cirrhose en nous appuyant sur les données mises à disposition par DDI-predictor. Cet outil permet, à travers l'onglet "cirrhosis", d'évaluer l'impact de la cirrhose sur la fraction libre de chaque médicament d'intérêt, en exploitant des données *in silico*.

1) Benzodiazépines

a) Pharmacocinétique

Les benzodiazépines, molécules très lipophiles, présentent une forte liaison aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine (Tableau 3). Leur métabolisme hépatique conduit, pour certaines molécules (Alprazolam, Clorazébate, Clobazam, Clotiazépam, Diazépam), à la formation de métabolites actifs. L'élimination des benzodiazépines se fait principalement par voie rénale (56).

Tableau 3 : Propriétés pharmacocinétiques des benzodiazépines (57)

	Biodisponibilité per os	Liaisons protéines plasmatiques	Demi-vie d'élimination	Elimination
Oxazépam	90 - 95%	85%	8h	90% urinaire
Alprazolam	90%	70%	12h	Urinaire
Lorazépam	90%	93%	10 - 20h	
Bromazépam	65%	75%	20h	
Prazépam	90%	97%	65h	
Clorazébate	/	97%	30 - 150h	
Diazépam	80 - 100%	95 - 98%	32 - 47h	
Loprazolam	80%	80%	8h	
Lormétazépam	80%	92%	12 - 20h	

La figure 10 décrit les différentes étapes de métabolisation des benzodiazépines.

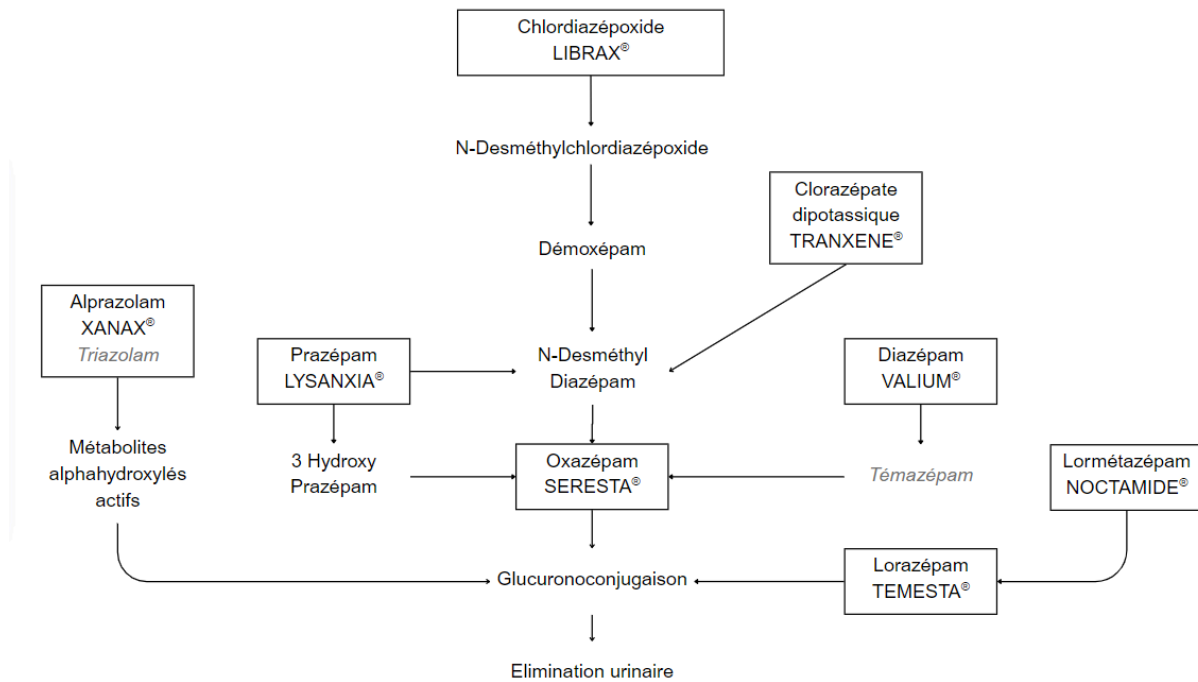


Figure 10 : Schéma de métabolisation des benzodiazépines (inspiré de (58))

b) Modifications en cas de cirrhose

Grâce à l'outil DDI-predictor (59), nous pouvons évaluer l'impact de la cirrhose sur la fraction libre de chaque médicament. Par exemple, pour l'Alprazolam, la fraction libre est 6,2 fois plus élevée en cas de cirrhose avec un Child-Pugh de classe C. Les fractions libres du Diazépam et du Bromazépam sont respectivement 5,2 et 15,6 fois plus élevées.

Dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), les benzodiazépines sont contre-indiquées en cas d'insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique en raison du risque de survenue d'encéphalopathie par augmentation de la toxicité.

c) Adaptation des doses ou alternatives

Les benzodiazépines ayant un faible coefficient d'extraction hépatique, elles voient leur métabolisme fortement perturbé en cas de cirrhose, ce qui prolonge leur effet en augmentant leur demi-vie d'élimination. Par conséquent, il est nécessaire de réduire leur posologie d'un facteur deux à trois par rapport à la dose habituelle et d'espacer les prises, en particulier lors d'un usage prolongé.

De plus, chez les patients cirrhotiques, l'utilisation de benzodiazépines peut aggraver l'encéphalopathie hépatique et intensifier la réponse pharmacologique, en raison de l'augmentation des concentrations de GABA (acide

gamma-aminobutyrique) et de la présence d'un ligand β dans le liquide céphalorachidien qui sensibilise les récepteurs cérébraux au GABA (55).

Il est indispensable pour le pharmacien d'officine de se poser la question des probables effets indésirables toxiques ressentis par le patient (sédation excessive, confusion). De plus, les benzodiazépines exacerbent l'encéphalopathie hépatique.

2) Apparentés aux benzodiazépines

a) Pharmacocinétique

Le Zolpidem a une biodisponibilité d'environ 70%, une fixation aux protéines plasmatiques de 92% et un temps de demi-vie d'élimination de 2,4 heures (60% d'élimination dans les urines, 40% dans les fèces). Il est métabolisé à 40% par le CYP3A4 et à 35% par le CYP1A2 et ne possède pas de métabolites pharmacologiquement actifs (60).

Le Zopiclone a une biodisponibilité d'environ 80%, une fixation aux protéines plasmatiques de 45% et un temps de demi-vie d'élimination de 5 heures (80% d'élimination dans les urines, 16% dans les fèces). Les métabolites principaux, issus de l'action du CYP3A4 (44%), incluent un dérivé N-oxydé actif, ainsi qu'un dérivé N-déméthylé inactif (57).

b) Modifications en cas de cirrhose

En cas de cirrhose au stade A de Child-Pugh, le Zolpidem a une concentration en fraction libre 1,8 fois plus élevée; 3,2 fois plus élevée au stade B et 5,2 fois plus élevée au stade C.

Le Zopiclone possède une fraction libre 1,5 fois plus forte au stade A de Child-Pugh; 2,2 fois plus élevée au stade B et 3,1 fois plus haute au stade C (59).

Dans les RCP, les apparentés aux benzodiazépines sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère car il y a un risque de survenue d'encéphalopathie par augmentation de la toxicité.

c) Adaptation des doses ou alternatives

Une étude (61) menée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique traités avec le tartrate de Zolpidem a montré un allongement du temps d'élimination de ce médicament dans cette population. En conséquence, la dose recommandée de zolpidem pour ces patients est de 5 mg une fois par jour (soit demi-dose), à prendre juste avant le coucher, avec une surveillance étroite.

Le Zopiclone doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée (classe A ou B de Child-Pugh). Chez ces patients, la demi-vie d'élimination est significativement prolongée (11,9 heures, soit une multiplication d'un facteur environ 2) et le temps nécessaire pour atteindre le pic plasmatique est retardé (3,5 heures). Par conséquent, il est recommandé de commencer avec une dose plus faible, à savoir 3,75 mg par jour.

Les troubles du sommeil peuvent être une conséquence directe d'une dysfonction hépatique. Il est donc essentiel de surveiller ces troubles du sommeil même chez un patient ne prenant pas d'hypnotique, notamment la difficulté d'endormissement, les réveils fréquents, la réduction de la durée du sommeil, une qualité de sommeil altérée, ainsi que la présence d'événements inhabituels tels que des ronflements intenses ou des apnées du sommeil (62).

3) Opiacés

a) Pharmacocinétique

Comme décrit dans le Tableau 4, la morphine est majoritairement transformée en dérivés glucuronoconjugués, impliqués dans un cycle entéro-hépatique. Parmi eux, le 6-glucuronide possède une activité environ 50 fois supérieure à celle de la morphine elle-même. Par ailleurs, la morphine subit également une déméthylation aboutissant à la formation d'un autre métabolite actif, la normorphine.

Tableau 4 : Propriétés pharmacocinétiques des opiacés

	Biodisponibilité per os	Liaisons protéines plasmatiques	Demi-vie d'élimination	Elimination
Morphine	30 - 50%	30%	2 - 6h	Urinaire (90%)
Codéine	40 - 70%	25 - 30%	2 - 4h	Urinaire (85 - 90%)
Tramadol	70 - 90%	20%	5 - 7h	Urinaire (95%)
Fentanyl	92%	95%	20 - 27h	Urinaire (75%)

La codéine est métabolisée en morphine, son métabolite actif, par le CYP2D6. En cas de déficience ou d'absence de cette enzyme, l'effet analgésique ne sera que très peu voire pas du tout atteint. La figure 11 ci-dessous détaille les étapes de métabolisation de la codéine.

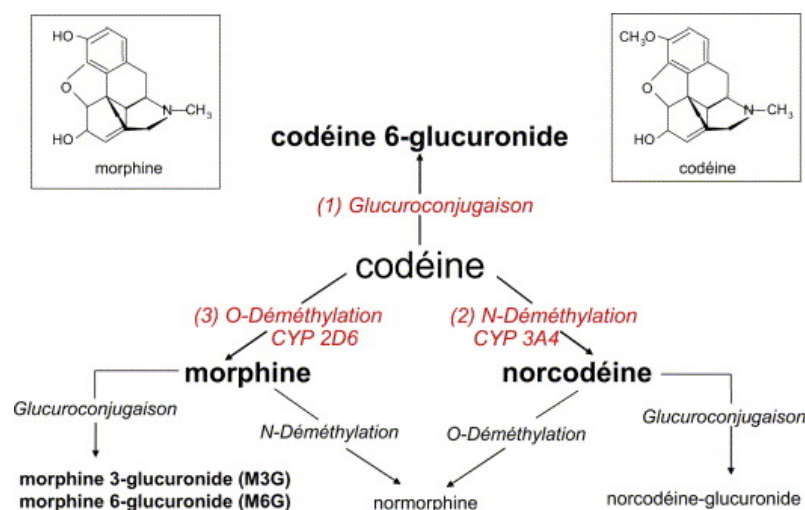


Figure 11 : Schéma de métabolisation de la codéine (63)

Le tramadol est pris en charge par le CYP2D6, L'un des métabolites issus de la déméthylation présente une activité analgésique.

Le fentanyl est une molécule déjà active pharmacologiquement. Sa métabolisation assurée par le CYP3A4, amène à son métabolite principal (norfentanyl) et d'autres métabolites inactifs (57).

b) Modifications en cas de cirrhose

La morphine est majoritairement métabolisée par glucuroconjugaison, avec un EPPH élevé limitant sa biodisponibilité per os à 30 - 50%. En cas de cirrhose (stade B et C de Child-Pugh), la biodisponibilité peut atteindre 100%, avec une demi-vie d'élimination doublée (64).

La codéine étant une pro-drogue, sa concentration en forme libre est diminuée en cas de cirrhose de 0,6 fois (stade A Child-Pugh); 0,25 fois (stade B Child-Pugh) et de 0,1 fois (stade C Child-Pugh). Son efficacité est quasi nulle en cas de cirrhose avancée.

La fraction libre du tramadol est 2,6 fois plus élevée en cas de cirrhose au stade C de Child-Pugh (59).

La fraction libre du fentanyl chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique de grade B (Child-Pugh score de 8) serait 1,36 fois plus élevée que chez ceux ayant une fonction hépatique normale (grade A ; score de 5,5). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique de grade C (score de 12,5), une accumulation progressive du fentanyl est observée à chaque administration, entraînant une fraction libre à l'équilibre 3,72 fois plus élevée (65).

Dans les RCP, la morphine est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère avec encéphalopathie. La codéine est contre-indiquée chez les patients métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides. Le tramadol voit sa clairance diminuée en fonction du stade de la cirrhose, l'intervalle entre les prises doit donc être revu à la hausse.

c) Adaptation des doses ou alternatives

En cas d'insuffisance hépatique, la demi-vie d'élimination de la morphine est allongée, ce qui entraîne une prolongation de ses effets. Il est donc recommandé d'augmenter l'intervalle entre les doses, en espaçant les administrations de 1,5 à 2 fois par rapport au rythme habituel. De plus, dans les cas d'insuffisance hépatique sévère ou de cirrhose décompensée, il existe une hypersensibilité du système nerveux central, due à une augmentation de la liaison de la morphine aux récepteurs opioïdes, ce qui intensifie ses effets centraux. Par conséquent, une adaptation de la posologie, basée sur l'échelle visuelle analogique (EVA) de la douleur, est essentielle dans ce contexte (55).

La codéine exerce son effet analgésique après conversion en morphine, un processus dépendant du cytochrome CYP2D6, qui transforme environ 10 % de la dose administrée. Bien qu'il n'existe pas d'études cliniques ou pharmacocinétiques spécifiques sur l'utilisation de la codéine chez les patients atteints de pathologies

hépatiques, il est probable que l'efficacité de la codéine soit réduite dans ce contexte en raison de la diminution de l'activité des cytochromes, essentielle à sa transformation (64).

Le tramadol exerce son effet analgésique principalement par la modulation des voies inhibitrices monoaminergiques et, dans une moindre mesure, via son métabolite actif produit par le CYP2D6. Chez des patients avec atteinte hépatique non spécifiée, des études pharmacocinétiques ont révélé une augmentation des concentrations plasmatiques du tramadol d'un facteur trois et un allongement de sa demi-vie d'élimination qui est multipliée par 2. En l'absence d'études cliniques spécifiques et en se basant sur les observations faites chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, il est probable que l'efficacité analgésique du tramadol soit réduite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, avec un risque d'accumulation de tramadol inchangé et de développement d'un syndrome sérotoninergique. Par conséquent, il est recommandé de doubler l'intervalle d'administration chez ces patients (64).

Les paramètres pharmacocinétiques du fentanyl en intraveineux chez les patients atteints de cirrhose compensée sont similaires à ceux des individus en bonne santé. Cela fait du fentanyl un agent sûr pour une utilisation dans cette population (55). Des études menées par le fabricant sur l'administration transdermique du médicament ont montré une augmentation des concentrations plasmatiques de 73 % chez des patients atteints de cirrhose, bien que la sévérité de la maladie n'ait pas été précisée. En raison de la longue demi-vie de cette forme (entre 17 et 27 heures), son utilisation chez des patients présentant un risque élevé de complications est délicate. Par conséquent, ce traitement est déconseillé chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique (64). Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée, le fentanyl transdermique doit être initié à une dose réduite de moitié par rapport à la posologie habituelle. En cas d'insuffisance hépatique sévère, son utilisation est déconseillée (65).

4) Paracétamol

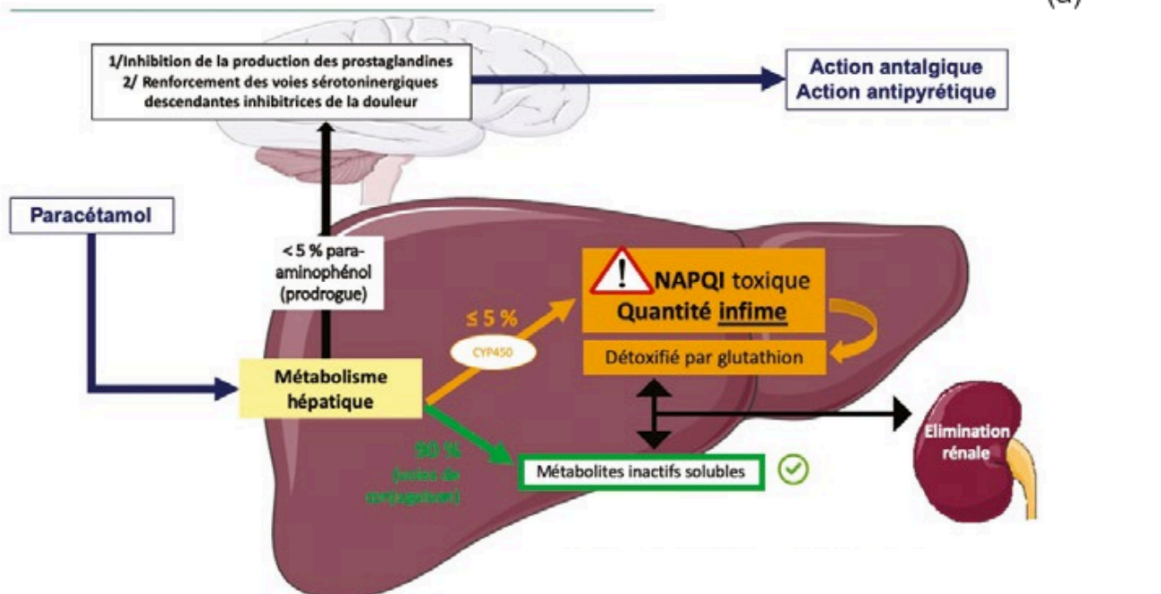
a) Pharmacocinétique

La biodisponibilité du paracétamol varie entre 70 et 90%, la liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 10%, le temps de demi-vie d'élimination est aux alentours de 1,5 à 2,5h (66). Le métabolisme du paracétamol varie en fonction de la dose administrée. À une posologie thérapeutique, plus de 85 % de la molécule est transformée au niveau hépatique par deux voies principales : la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison, produisant des métabolites éliminés par voie urinaire (90%). Une faible fraction (5 à 8 %) est également métabolisée par le CYP450 en un intermédiaire hautement toxique, le N-acétyl-para-benzoquinone-imine (NAPQI). À doses normales, ce métabolite est rapidement détoxifié par le glutathion hépatique et excrété dans les urines sous une forme non toxique. En cas de surdosage, les voies métaboliques principales sont

saturées, augmentant la conversion du paracétamol par le CYP450 et entraînant une accumulation excessive de NAPQI. Lorsque la capacité du glutathion à neutraliser ce métabolite est dépassée, il s'accumule dans le foie, provoquant des lésions hépatiques graves, pouvant conduire à une insuffisance hépatique aiguë (67). La figure 12 illustre le métabolisme du paracétamol dans ces 2 situations.

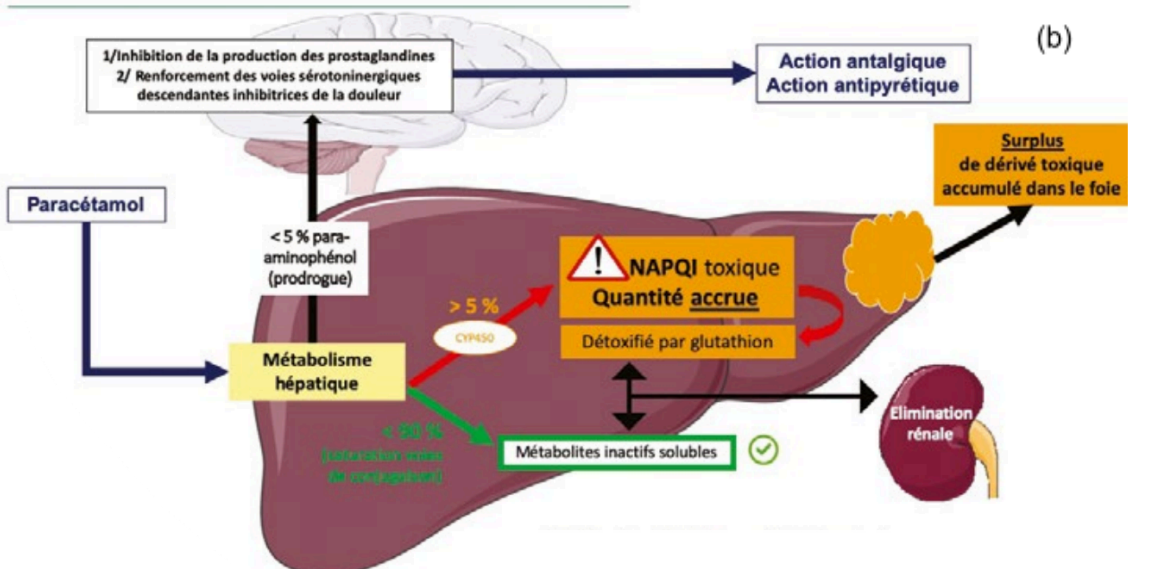
Métabolisme du paracétamol à dose thérapeutique

(a)



Métabolisme du paracétamol en cas de surdosage

(b)



M. Seirafi A. Iten A. Hadengue. Paracétamol : toxicité hépatique aux doses thérapeutiques et populations à risque. Rev Med Suisse 2007; volume 3. 32625

Figure 12 : Métabolisme du paracétamol à dose thérapeutique (a) et en cas de surdosage (b) (67,68)

b) Modifications en cas de cirrhose

Étant donné que c'est au niveau hépatique que les conjugaisons ainsi que l'action du CYP450 ont lieu, la cirrhose aura forcément un impact sur la métabolisation du paracétamol. Ainsi, dans le RCP, le paracétamol est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. Il doit être administré avec précaution d'emploi dans le cas d'une insuffisance hépatique légère à modérée.

c) Adaptation des doses ou alternatives

En présence d'insuffisance hépatocellulaire, la prescription de paracétamol doit être évitée. Sa toxicité hépatique est liée à l'accumulation du NAPQI, produit via le CYP2E1, dont la fonction est altérée en cas d'insuffisance hépatique. La néphrotoxicité du paracétamol pourrait être exacerbée en cas de cirrhose (55).

Cependant, chez un patient cirrhotique, le paracétamol peut être utilisé à une posologie normale (maximum 3 à 4 grammes par jour). Chez les patients cirrhotiques souffrant d'alcoolisme chronique ou de malnutrition, la dose de paracétamol doit être réduite à un maximum de 2 grammes par jour (69).

Des cas d'hépatites graves ont été signalés chez des patients prenant du paracétamol à des doses recommandées, mais cela concerne principalement des individus avec une consommation chronique d'alcool, une malnutrition, ou l'utilisation concomitante d'un inducteur enzymatique des cytochromes. De plus, il a été observé que la demi-vie d'élimination du paracétamol peut être prolongée de 50 à 100 % chez les patients atteints de pathologies hépatiques. La consommation régulière d'alcool est considérée comme un facteur aggravant du risque d'hépatotoxicité lié au paracétamol. Cela s'explique par l'épuisement des réserves de glutathion et l'induction du cytochrome 2E1 par l'éthanol, augmentant ainsi la production du métabolite toxique du paracétamol. Toutefois, une étude randomisée contrôlée menée auprès de 150 volontaires sains consommant entre 1 et 3 unités d'alcool par jour a révélé qu'une prise quotidienne de 4 grammes de paracétamol pendant dix jours n'entraînait qu'une augmentation modérée des ALAT (alanine aminotransférase), d'un facteur 2 à 3, sans autre signe de toxicité hépatique (64).

Selon la base de données Rx Cirrhose (70), le paracétamol peut être administré à 2 à 3 grammes par jour s'il est utilisé régulièrement à long terme pour des patients aux stades A et B du score Child-Pugh. Pour ceux du stade C, il faut privilégier l'utilisation de faibles doses (2 à 3 grammes également) mais sur une courte durée par précaution.

5) Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

a) Pharmacocinétique

Les AINS ont une bonne biodisponibilité (70 à 80%), ils se lient fortement aux protéines plasmatiques (60 à 99%) (71). Nous prendrons l'exemple de l'ibuprofène et du Célécoxib.

L'ibuprofène a une liaison aux protéines plasmatiques de l'ordre de 99%, il est métabolisé par le CYP2C9 en métabolites inactifs (90%). Son élimination est urinaire avec une demi-vie d'élimination d'environ 2h.

Le Célécoxib a une liaison aux protéines plasmatiques de l'ordre de 97%, il est métabolisé par le CYP2C9 en trois métabolites inactifs. Il est principalement éliminé par la métabolisation avec un temps de demi-vie d'élimination compris entre 8 et 12h (57).

b) Modifications en cas de cirrhose

La fraction libre de l'ibuprofène pour le stade C de Child-Pugh est 3 à 3,5 fois plus élevée, celle du Célécoxib pour le même stade est 5,4 fois plus élevée en cas de cirrhose (59).

Dans les RCP, l'ibuprofène et le Célécoxib sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère.

c) Adaptation des doses ou alternatives

Les AINS non sélectifs (Ibuprofène) doivent être évités chez les patients atteints de cirrhose. Ils inhibent la synthèse des prostaglandines, ce qui peut diminuer le débit sanguin rénal et donc le débit de filtration glomérulaire (DFG), avec un risque de lésion rénale aiguë. Il a été démontré que l'ibuprofène diminue le débit urinaire et l'excrétion de sodium chez les patients atteints de cirrhose décompensée. Le naproxène réduit le flux sanguin rénal, la natriurèse, la réponse au furosémide et inhibe l'agrégation plaquettaire chez le patient atteint de cirrhose et d'ascite. Cinq études (69) ont démontré que l'utilisation d'AINS augmente de manière significative les risques d'hémorragie portale hypertensive d'un facteur 2,9.

Les AINS sélectifs (Célécoxib), inhibant la cyclo-oxygénase 2 (COX2), possèdent une meilleure tolérance gastro-duodénale et une moindre néphrotoxicité. La dose de célécoxib doit être réduite de 50% chez les patients atteints de cirrhose de Child B, tandis qu'elle doit être évitée en cas de cirrhose de Child C. Dans ce cas, l'utilisation à long terme d'inhibiteurs de la COX-2 chez les patients atteints de cirrhose doit être évitée quelle que soit leur classe de Child, tandis que le célécoxib à court terme (< 5 jours) peut être administré avec prudence (diminution de dose) chez les patients atteints de cirrhose de Child A et B.

Concernant le diclofénac topique, il ne devrait pas être toxique chez le patient cirrhotique du fait de sa faible biodisponibilité (<10%).

6) Antibiotiques

a) Pharmacocinétique

Le tableau 5 ci-dessous décrit les différents paramètres pharmacocinétiques de différents antibiotiques.

Tableau 5 : Propriétés pharmacocinétiques des antibiotiques

	Biodisponibilité per os	Liaison aux protéines plasmatiques	Demi-vie d'élimination	Elimination
Amoxicilline	70%	18%	1 h	Urinaire
Cefpodoxime	augmente avec prise d'aliments	40%	2,4 h	Urinaire
Azithromycine	40%	20%	2 - 4 jours	Biliaire (Urinaire)
Clarithromycine	50%	80%	5 - 6 h	Urinaire
Ciprofloxacine	70 - 80%	20 - 30%	4 - 7 h	Urinaire (Fécale)
Doxycycline	90%	82 - 93%	3 jours	Urinaire Fécale

Les trois métabolites de la Clarithromycine, obtenus par action du CYP3A4 sont : N-déméthyl-clarithromycine, descladinosyl-clarithromycine et le 14-hydroxylé-clarithromycine. Ce dernier est le métabolite actif.

Concernant la Ciprofloxacine, elle est métabolisée en quatre métabolites : deséthylènciprofloxacine (M1), sulfociprofloxacine (M2), oxociprofloxacine (M3) et formylciprofloxacine (M4). Ces derniers présentent une activité anti-microbienne mais bien inférieure à la Ciprofloxacine (57).

b) Modifications en cas de cirrhose

La Clarithromycine étant prise en charge par le CYP3A4, en cas de cirrhose, sa fraction libre est 1,5 fois plus élevée au stade A (Child-Pugh), 2 fois plus élevée au stade B et 2,8 fois plus élevée au stade C (59).

Selon les RCP, l'Amoxicilline doit être administrée avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique, avec un suivi régulier de la fonction hépatique recommandé. Le Cefpodoxime n'a pas de réelle modification de la cinétique en cas d'insuffisance hépatique. L'Azithromycine et la Clarithromycine sont contre-indiquées en cas d'insuffisance hépatique sévère (57).

c) Adaptation des doses ou alternatives

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie d'Azithromycine administrée par voie orale chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Étant donné que le foie est la principale voie d'élimination de ce médicament, il est recommandé de faire preuve de prudence lors de la prescription d'azithromycine par voie orale chez des patients dont la fonction hépatique est fortement altérée (Child C).

La Clarithromycine est principalement éliminée par le foie et les reins. Elle peut être administrée sans ajustement de dose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, à condition que la fonction rénale soit normale. En cas d'association d'une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh A ou B) et d'une insuffisance rénale, une réduction de la posologie ou un allongement des intervalles de prise peut être nécessaire. La Clarithromycine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale et hépatique sévère (Child-Pugh C) (72).

Environ 30 % de la dose de pénicillines administrées, toutes classes confondues, est métabolisée par le foie. Ainsi, en cas d'insuffisance hépatocellulaire, la demi-vie d'élimination des pénicillines est prolongée d'environ 25%. Cependant, aucun ajustement de posologie n'est nécessaire.

Les concentrations de quinolones dans la bile sont trois à quatre fois supérieures à celles observées dans le sang périphérique, et 15% de la dose administrée est excrétée dans les selles. En conséquence, l'insuffisance hépatocellulaire entraîne une prolongation de la demi-vie d'élimination (55). Plusieurs études (73) ont montré qu'aucun ajustement des doses n'était nécessaire.

7) Statines

a) Pharmacocinétique

Le Tableau 6 décrit les propriétés pharmacocinétiques des statines.

Tableau 6 : Propriétés pharmacocinétiques des statines

	Biodisponibilité per os	Liaisons protéines plasmatiques	Demi-vie d'élimination	Élimination
Atorvastatine	12%	98%	14 h	Biliaire
Fluvastatine	24%	98%	2,3 h	Fécale (93%) (Urinaire)
Pravastatine	17%	50%	1,5 - 2 h	Fécale (70%) Urinaire (20%)
Rosuvastatine	20%	90%	19 h	Fécale (90%) (Urinaire)
Simvastatine	5%	95%	2 h	Fécale (60%) (Urinaire)

L'Atorvastatine est métabolisée en deux métabolites actifs par le CYP3A4 (dérivés ortho et para hydroxylés).

La Fluvastatine est principalement métabolisée par le CYP2C9 en métabolite inactif : l'acide N-désisopropyl-propionique.

La Pravastatine n'a pas particulièrement de métabolisme par CYP450, mais par des protéines de transport elle est transformée en métabolite isomérique 3-alpha-hydroxy, avec une activité moindre par rapport à la molécule de départ (divisée par 10 voire 40).

La Rosuvastatine est prise en charge par le CYP2C9 (et le CYP2C19) pour donner les métabolites N-desméthyl (50% moins actif) et lactone (inactif).

La Simvastatine, lactone inactive, est métabolisée par le CYP3A4 en métabolite actif bêta-hydroxyacide et quatre autres métabolites actifs (57).

b) Modifications en cas de cirrhose

En cas de cirrhose, la fraction libre de l'Atorvastatine est 1,8 fois plus élevée (stade A), 2,8 fois plus élevée (stade B) voire 4,4 fois plus élevée (stade C).

Celle de la Fluvastatine est 1,6 fois plus élevée (stade A), 2,5 fois plus élevée (stade B) voire 4,1 fois plus élevée (stade C).

Concernant la Simvastatine, la concentration de fraction libre peut être 2,2 fois plus haute (stade A), 4,2 fois plus élevée (stade B) voire 8,3 fois plus haute (stade C) (59).

Selon les RCP, des tests de fonction hépatique doivent être effectués avant le début du traitement, puis régulièrement. Ils doivent également être réalisés chez les patients présentant des signes ou symptômes suggérant une altération de la fonction hépatique. Les patients présentant une élévation des transaminases doivent être surveillés jusqu'à la normalisation de ces valeurs. Les statines sont contre-indiquées chez les patients avec une affection hépatique évolutive pour qui les valeurs de transaminases sont au moins trois fois supérieures à la normale (57).

c) Adaptation des doses ou alternatives

Les statines, agents hypolipémiants qui agissent par inhibition compétitive de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase, sont généralement sous-prescrits chez les patients cirrhotiques en raison de craintes d'hépatotoxicité. Alors que les premières données décrivaient les statines comme des agents nocifs pour le foie, les données actuelles issues d'études précliniques et cliniques suggèrent qu'elles pourraient avoir un impact positif sur la cirrhose (74). Avant d'aborder les effets de la statine chez un patient atteint de cirrhose, il est nécessaire d'écarter toute cholestase. En effet, une réduction du débit biliaire, voie majeure d'élimination des statines avec l'élimination fécale, pourrait compromettre leur élimination entraînant une accumulation de produits toxiques.

Les statines ont un effet direct modeste sur la réduction de la pression artérielle de la veine porte en raison de leurs propriétés vasodilatatrices. Elles ont également des propriétés anti-inflammatoires. Des données plus récentes et de plus

en plus convaincantes montrent que les statines modifient le développement de la cirrhose en réduisant la progression de la maladie hépatique chronique précirrhotique vers la cirrhose, ce qui diminue les risques de décompensation, de carcinome hépatocellulaire et de décès. Les données existantes suggèrent que certains patients cirrhotiques sont trop malades pour bénéficier des statines et/ou présentent un risque plus élevé de complications liées aux statines. La majeure partie du bénéfice en terme de survie semble être associée aux patients avec un score Child-Pugh A avec ou sans hypertension portale cliniquement significative mais sans autres manifestations d'insuffisance hépatique. Les contre-indications à l'utilisation de statines comprennent une sensibilité antérieure à une statine et une hépatotoxicité antérieure induite par une statine. Il a été démontré que les patients Child-Pugh B ou C avec un fort taux de bilirubine totale (> 3 mg/dL) ont un risque plus élevé de provoquer une rhabdomyolyse (75).

En bref, les données actuelles suggèrent que les patients Child-Pugh B et C ne devraient probablement pas se voir prescrire de statines.

8) Antidiabétiques oraux

a) Pharmacocinétique

Le Tableau 7 décrit les propriétés pharmacocinétiques des antidiabétiques oraux.

Tableau 7 : Propriétés pharmacocinétiques des antidiabétiques oraux

	Biodisponibilité per os	Liaisons protéines plasmatiques	Demi-vie d'élimination	Elimination
Metformine	50 - 60%	négligeable	6,5 h	Urinaire
Gliclazide	97%	95%	12 - 20 h	Urinaire
Glimépiride	100%	99%	5 - 8 h	Urinaire Fécale
Répaglinide	63%	98%	1 h	Biliaire
Sitagliptine	87%	38%	12,4 h	Urinaire
Dapagliflozine	78%	91%	12,9 h	Urinaire

Ces cinq molécules antidiabétiques orales n'ont pas de métabolites actifs.

La Metformine ne subit aucune opération de métabolisation et est éliminée sous forme inchangée dans les urines.

Le Glimépiride est métabolisé par le CYP2C9 en deux métabolites actifs : les dérivés hydroxy et carboxy du Glimépiride.

Le Répaglinide et la Sitagliptine sont pris en charge par les CYP3A4 et CYP2C8, le Gliclazide par les CYP2C9 et CYP2C19 (57).

b) Modifications en cas de cirrhose

En cas de cirrhose, la fraction libre du Gliclazide est retrouvée 3 fois plus élevée (stade A); 4,8 fois plus élevée (stade B) voire 11 fois plus élevée (stade C). En comparaisons aux autres sulfamides hypoglycémisants, le Glimépiride (seul produisant des métabolites actifs) et le Glipizide ont respectivement des valeurs plus basses : environ 1,8 (stade A); 2,9 (stade B) et 5,6 (stade C) - 4,9 (stade C). La Saxagliptine peut atteindre des valeurs en fraction libre 3,5 fois plus élevées (stade C).

Selon les RCP, la Metformine, bien que non métabolisée, est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë ou alcoolisme. En effet, en inhibant la néoglucogenèse hépatique, elle augmente les concentrations en lactate, augmentant ainsi le risque d'acidose lactique.

Le Gliclazide et le Glimépiride sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère (le recours à l'insuline est préféré dans ces cas). La contre-indication vaut aussi pour le Répaglinide (57).

c) Adaptation des doses ou alternatives

Bien qu'aucune étude pharmacocinétique spécifique n'ait été menée sur la Metformine en cas de cirrhose, son profil (pas de métabolisme hépatique, élimination rénale) suggère un impact hépatique limité. Plusieurs études observationnelles montrent que son usage chez les patients cirrhotiques est globalement sûr (en l'absence d'alcoolisme actif et d'insuffisance rénale) et potentiellement bénéfique, notamment en réduisant la mortalité, l'incidence du carcinome hépatocellulaire (CHC) et les risques de décompensation. Toutefois, les données sont limitées pour les patients en stade Child-Pugh C, chez qui un démarrage à faible dose avec titration progressive est recommandé (76).

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, il est recommandé d'initier le traitement par le Gliclazide en comprimés à libération modifiée à une dose de 30mg, avec un ajustement posologique progressif et prudent (77).

Le Répaglinide doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Il est recommandé d'espacer les intervalles d'ajustement de la posologie afin de permettre une évaluation complète de la réponse thérapeutique (78).

Pour la Sitagliptine et Dapagliflozine, chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée, un ajustement de la posologie n'est pas requis. En revanche, en l'absence de données pour la Sitagliptine chez les patients atteints de cirrhose sévère, il est recommandé d'utiliser une alternative thérapeutique. Pour la Dapagliflozine, il est recommandé de débiter à une demi-dose (5 mg) une fois par jour (Child C) (79,80).

En comparaison de la Sitagliptine avec les autres gliptines, la Saxagliptine n'a pas besoin d'adaptation posologique pour les insuffisances hépatiques légère à modérée mais elle n'est pas recommandée en cas d'insuffisance hépatique sévère.

La Vildagliptine est ne doit pas être administrée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique avec des taux d'ALAT et ASAT supérieurs à trois fois la limite maximale normale (57).

9) Antihypertenseurs

a) Pharmacocinétique

Le Tableau 8 décrit les propriétés pharmacocinétiques des antihypertenseurs.

Tableau 8 : Propriétés pharmacocinétiques des antihypertenseurs

	Biodisponibilité per os	Liaisons protéines plasmatiques	Demi-vie d'élimination	Elimination
Amlodipine	64 - 80%	97,5%	35 - 50 h	Urinaire
Irbésartan	60 - 80%	96%	11 - 15 h	Biliaire Urinaire
Périndopril	65 - 70%	20%	25 h	Urinaire
Propranolol	30 - 70%	90%	3 h	Urinaire
Rilménidine	100%	< 10%	8 h	Urinaire
Urapidil	92%	80%	4,7 h	Urinaire (Fécale)
Vérapamil	22%	90%	3 - 7 h	Urinaire (Fécale)
Nébivolol	12%	98%	10 - 24 h	Urinaire Fécale

L'Amlodipine est transformée en métabolites inactifs par le CYP3A4.

L'Irbésartan est métabolisé par le CYP2C9 majoritairement en glucuronide d'irbésartan par glycuconjugaison et oxydation.

Le Périndopril est converti en périndoprilate, métabolite actif, qui sera métabolisé en cinq métabolites inactifs.

Le Propranolol est métabolisé en métabolite actif (4-hydroxypropranolol).

La Rilménidine est très faiblement métabolisée, en métabolites inactifs issus d'hydrolyses ou d'oxydations.

L'Urapidil est principalement métabolisé est métabolite hydroxylé inactif.

Le Vérapamil subit une métabolisation importante en 12 métabolites différents dont le norvérapamil ayant une activité pharmacologique 5 à 10 fois plus faible que le Vérapamil.

Le Nébivolol est métabolisé par le CYP2D6 en métabolites hydroxylés actifs.

b) Modifications en cas de cirrhose

La fraction libre de l'Amlodipine en cas de cirrhose est 1,7 fois plus élevée (stade A); 2,7 fois plus élevée (stade B) voire 4 fois plus élevée (stade C).

La fraction libre de l'Irbésartan en cas de cirrhose est 1,7 fois plus élevée (stade A); 2,6 fois plus élevée (stade B) voire 4,3 fois plus élevée (stade C).

La fraction libre du Propranolol en cas de cirrhose est 2 fois plus élevée (stade A); 5,3 fois plus élevée (stade B) voire 17,2 fois plus élevée (stade C) (59).

La fraction libre du Nébivolol en cas de cirrhose est 1,6 fois plus élevée (stade A); 4,2 fois plus élevée (stade B) voire 11,6 fois plus élevée (stade C). En comparaison, le Métoprolol a sensiblement les mêmes valeurs.

Selon les RCP, l'utilisation de Nébivolol est contre-indiquée chez les patients ayant une insuffisance hépatique ou une altération de la fonction hépatique.

Le Propranolol est contre-indiqué chez un patient ayant une insuffisance hépatique évoluée avec hyperbilirubinémie, ascite, encéphalopathie hépatique (57).

c) Adaptation des doses ou alternatives

Selon les RCP, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, pour l'Amlodipine, l'Irbésartan et le Périndopril aucune recommandation posologique spécifique n'a été établie. Il est donc conseillé d'initier le traitement avec la dose efficace la plus faible possible et d'ajuster la posologie avec prudence. Pour le Périndopril ou tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), en cas d'ictère ou d'augmentation des transaminases, il convient d'arrêter le traitement.

Pour l'Urapidil, le RCP nous indique qu'un ajustement posologique à la baisse peut s'avérer nécessaire en raison d'une diminution du métabolisme hépatique.

Le Vérapamil doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Dans ce contexte, son métabolisme est ralenti, ce qui prolonge sa demi-vie d'élimination. Il est donc nécessaire de réduire fortement la posologie, par exemple en la divisant par 5.

C) Prévention de la iatrogénie liée à l'insuffisance hépatique

La prévention de la iatrogénie chez les patients atteints de cirrhose repose sur plusieurs notions essentielles. Elle ne se limite pas à la seule toxicité hépatique, mais concerne également les effets indésirables exacerbés par l'altération de la fonction hépatique. Tout d'abord, une évaluation rigoureuse de la fonction hépatique est nécessaire avant de prescrire un médicament, avec l'utilisation du score de Child-Pugh ou du score MELD qui permettent de donner une évaluation de la gravité de la cirrhose et d'adapter les doses. La réduction des posologies et l'espacement des administrations sont indispensables pour les médicaments qui ont une élimination hépatique afin d'éviter toute accumulation toxique.

Ensuite, il faut connaître les médicaments fortement hépatotoxiques tels que le paracétamol à forte dose, les AINS, et certains antibiotiques (aminosides, macrolides) qui doivent être évités ou utilisés avec prudence, surtout chez les patients présentant une cirrhose décompensée. Pour les statines, bien qu'elles soient traditionnellement craintes, les recommandations récentes montrent que leur utilisation peut être poursuivie sous surveillance stricte, même en cas de cirrhose compensée. Il faut aussi penser aux médicaments qui engendrent des complications aggravées par la cirrhose (benzodiazépines ou opioïdes induisant une encéphalopathie).

L'identification des interactions médicamenteuses potentielles est nécessaire, comme pour les médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques, notamment en agissant sur le CYP450, qui peuvent provoquer des variations de métabolisation et ainsi aggraver l'atteinte hépatique.

Enfin, une éducation thérapeutique des patients et une sensibilisation des professionnels de santé, notamment les pharmaciens, sont nécessaires pour garantir une surveillance constante. Des outils tels que les bases de données spécialisées en pharmacovigilance et en adaptation posologique (VIDAL, Hepatox, Livertox, Rx Cirrhose, DDI-predictor cirrhosis) permettent d'aider à une gestion optimale du risque iatrogène.

IV) ÉTAT DES LIEUX DE LA CONNAISSANCE DES ÉQUIPES OFFICINALES SUR LA RELATION CIRRHOSE-MÉDICAMENTS

La connaissance des professionnels de santé (en particulier celle des équipes pharmaceutiques) sur les atteintes hépatiques reste peu documentée. Une enquête a donc été diffusée afin d'évaluer leur niveau de connaissance sur ce sujet ainsi que les actions mises en place dans le cas de la prise en charge de patients atteints de cirrhose.

A) Problématique et objectifs de l'enquête

L'objectif de l'enquête consistait à déterminer :

- les connaissances générales sur la cirrhose et la métabolisation des médicaments,
- les pratiques professionnelles en vigueur pour la prise en charge des patients cirrhotiques à l'officine,
- le ressenti des équipes pharmaceutiques à propos de leur niveau de discernement sur le sujet.

B) Matériels et méthodes

Afin de recenser la pratique professionnelle en pharmacie d'officine, nous avons décidé de cibler les professionnels de santé en première ligne au comptoir : pharmaciens titulaires et pharmaciens adjoints, préparateurs en pharmacie, étudiants en pharmacie, apprentis préparateurs en pharmacie.

Le questionnaire étant anonyme, il a été diffusé du 6 Janvier 2025 au 4 Février 2025 à l'échelle nationale. La transmission du questionnaire a été effectuée par différents moyens :

- réseaux sociaux (3 groupes Facebook "PharmaCool", "Pharmaction" et "Pigeons Pharmaciens" réunissant chacun environ 20 000 membres pharmaciens et préparateurs en pharmacie), adresses mail récupérées via un site de recrutement en pharmacie ("Petites annonces OCP") dans toute la France,
- liste de diffusion des groupements Giropharm et Gipharm (principalement des Hauts-de-France).

Le questionnaire, comprenant majoritairement des questions à choix unique ou multiples, était composé de trois parties : une première partie permettant d'obtenir des informations générales propres au professionnel de santé et à l'officine dans laquelle il exerce, une deuxième partie concernant les connaissances générales sur la cirrhose, ses répercussions sur la métabolisation et les

conséquences sur le risque iatrogène des médicaments, et une troisième partie permettant de recueillir le mode d'action mis en oeuvre dans le cas de la prise en charge d'un patient cirrhotique ainsi que le ressenti du répondant (niveau d'aisance), suivi de deux vignettes cliniques. L'intégralité du questionnaire est présentée en Annexe 3.

Premièrement, nous nous sommes intéressés à l'identité du répondant notamment son statut (pharmacien titulaire, adjoint, préparateur, étudiant ou apprenti), son ancienneté au comptoir, sa région d'exercice, le type d'officine dans laquelle il travaille (officine rurale, semi-rurale, urbaine ou de centre commercial).

Ensuite, nous avons élaboré une deuxième partie sur les connaissances générales au sujet de la cirrhose : la manière dont les répondants ont entendu parler du lien entre cirrhose et médicaments, le niveau d'information, le niveau d'impact sur la métabolisation des médicaments, les mécanismes qui sous-tendent les modifications de métabolisation, les risques iatrogènes chez les patients cirrhotiques, les médicaments nécessitant une adaptation posologique chez ces patients. Une question rédactionnelle a été ajoutée afin de leur faire citer une famille de médicaments à éviter en cas de cirrhose décompensée.

Enfin, nous avons colligé les pratiques professionnelles au comptoir : la fréquence de prise en charge de patients cirrhotiques, la fréquence d'adaptation des doses, la démarche qu'ils adoptent (prise de contact avec le prescripteur ou non), le niveau de confort avec la gestion des médicaments chez ces patients, leur ressenti vis-à-vis de la formation pendant les études sur ce sujet ainsi que les formations spécifiques suivies ou non. Deux questions ont été ajoutées sous forme de vignettes cliniques, sur la délivrance de paracétamol chez un patient cirrhotique par alcoolisation chronique, et sur une statine chez un patient souffrant de cirrhose chronique avancée, afin d'évaluer la conduite à tenir selon les répondants.

C) Résultats de l'enquête

L'étude a récolté 108 réponses complètes. Nous allons détailler les résultats par sous-groupe de questions, c'est-à-dire les informations générales concernant l'identité du répondant, les connaissances générales sur la cirrhose et la métabolisation des médicaments, et enfin les pratiques professionnelles au comptoir.

1) Informations générales

Premièrement, nous nous sommes intéressés à l'identité des répondants selon leur statut professionnel (Figure 13).

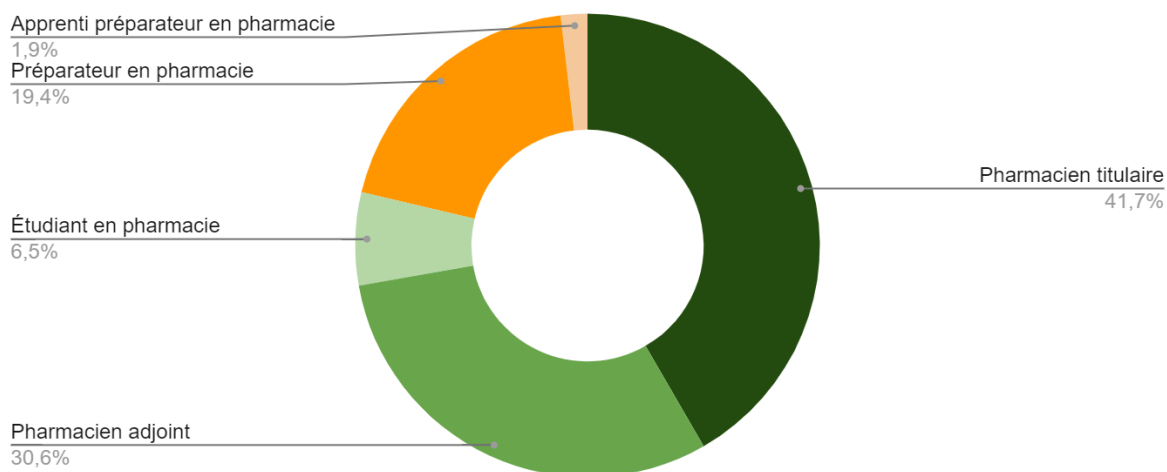


Figure 13 : Statut du répondant (n = 108)

Plus de 40% des répondants sont des pharmaciens titulaires, environ un tiers (30,6%) sont des adjoints et près de 20% sont des préparateurs en pharmacie.

Nous remarquons en revanche, un faible taux d'étudiants en pharmacie (6,5%) et d'apprentis préparateurs (1,9%).

Nous nous sommes ensuite intéressés au nombre de réponses selon le statut, en fonction du nombre d'années d'exercice au comptoir (ancienneté) sur la figure 14.

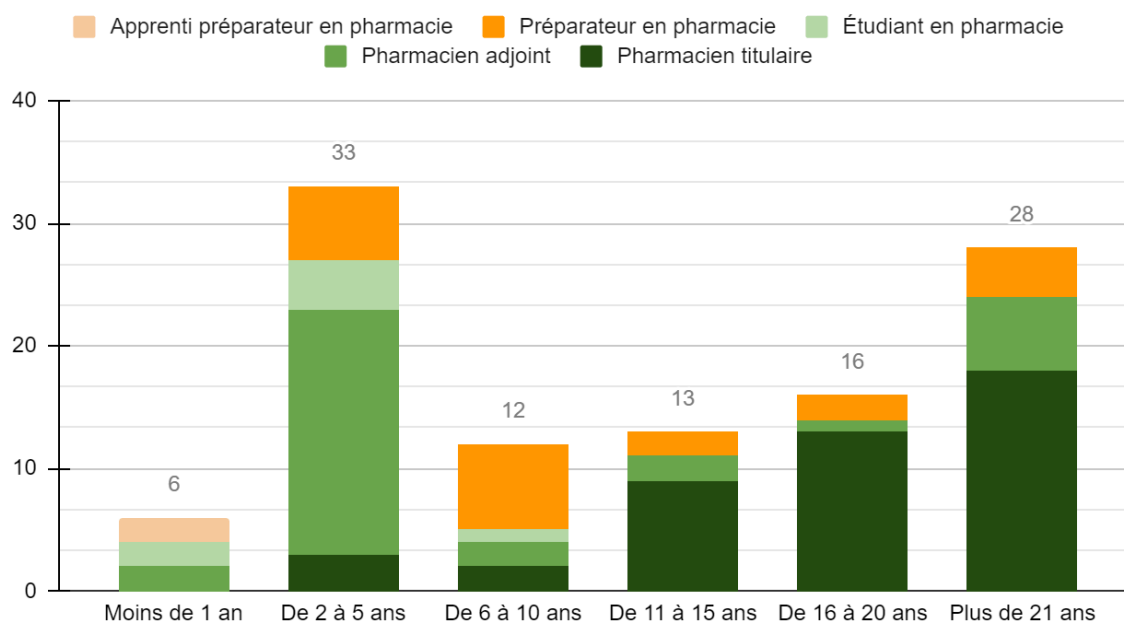


Figure 14 : Nombre de répondants en fonction de leur expérience (n = 108)

Nous remarquons sur ce graphique une répartition assez hétérogène de l'expérience au comptoir :

- moins de 1 an : 6 réponses
- 2 à 5 ans : 33 réponses (principalement 20 adjoints)
- 6 à 10 ans : 12 réponses
- 11 à 15 ans : 13 réponses
- 16 à 20 ans : 16 réponses
- plus de 21 ans : 28 réponses (principalement 18 titulaires).

Nous constatons la présence de deux blocs importants qui représentent plus de la moitié des réponses (de 2 à 5 ans d'expérience et plus de 21 ans d'expérience).

Les médianes d'expérience par population sont : 16-20 ans pour les titulaires, 2-5 ans pour les adjoints, 6-10 ans pour les préparateurs en pharmacie, 2-5 ans pour les étudiants en pharmacie et moins de 1 an pour les apprentis préparateurs.

Ensuite, nous allons analyser les résultats selon la localisation de l'officine (Figure 15).

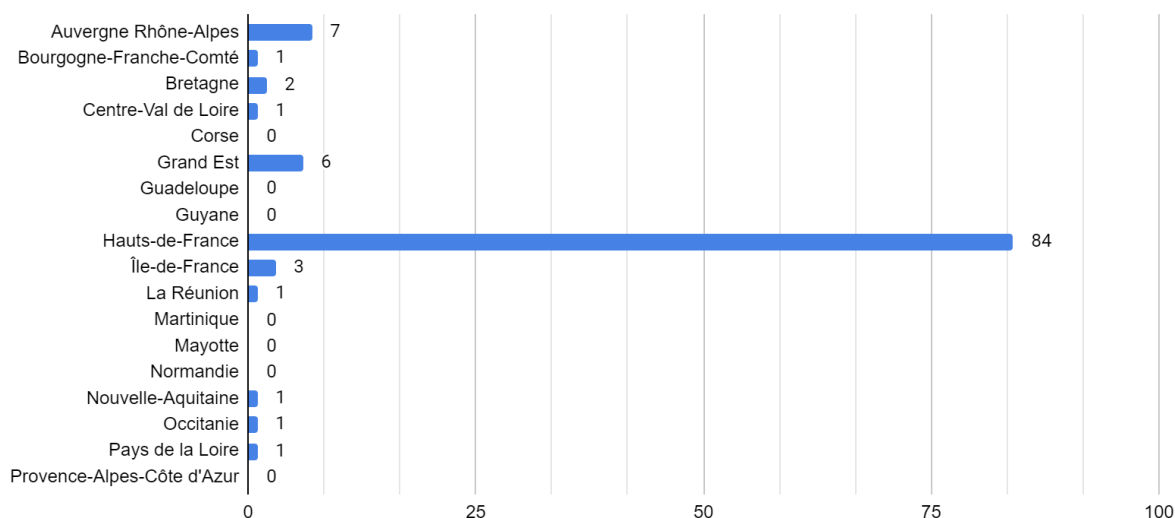


Figure 15 : Régions d'exercice (n = 108)

Plus des trois quarts des réponses (77,8%) proviennent de la région des Hauts-de-France. Viennent ensuite quelques réponses d'Auvergne Rhône-Alpes (6,5%) et de la région Grand-Est (5,5%).

Enfin, nous nous sommes interrogés sur la typologie d'officine (Figure 16).

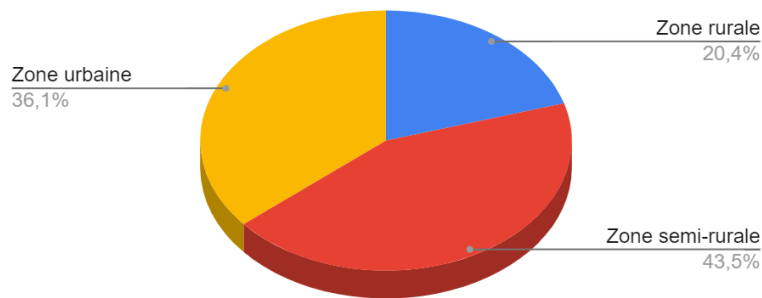


Figure 16 : Typologie de l'officine (n = 108)

Presque la moitié des répondants (43,5%) exercent en zone semi-rurale. Il s'agit d'officines situées en ville de taille petite à moyenne avec quelques autres pharmacies dans le périmètre.

En deuxième position arrivent les pharmacies en zone urbaine (36,1%), c'est-à-dire en ville de taille moyenne à grande avec de nombreuses pharmacies dans le périmètre.

Le reste des réponses proviennent des pharmacies rurales (20,4%), isolées principalement en campagne. Aucune réponse n'a été obtenue par des professionnels exerçant en officine de centre commercial.

Après avoir analysé le profil des répondants, nous allons nous intéresser à leurs connaissances sur la cirrhose et son impact sur la métabolisation des médicaments.

2) Connaissances générales sur la cirrhose et son impact sur la métabolisation des médicaments

Dans cette partie, nous allons décrire les réponses obtenues sur les connaissances générales des professionnels de santé en officine.

Nous nous sommes d'abord intéressés au niveau d'information des répondants, en commençant par la source d'informations. Cette question était à choix multiple (Figure 17).

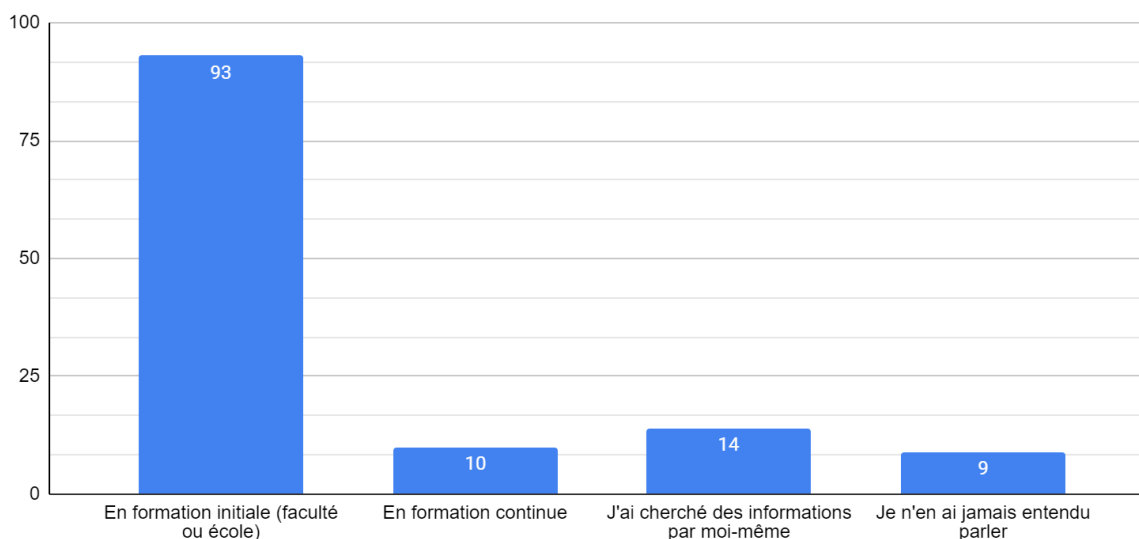


Figure 17 : Sources d'informations sur le lien cirrhose - médicaments (n = 108)

Sur les 93 personnes ayant entendu parler du lien entre la cirrhose et les médicaments en formation initiale, 76 n'en ont entendu parler qu'en formation initiale, mais 10 l'ont aussi abordé en formation continue. Les 7 autres répondants ayant abordé cette thématique en formation initiale, ont également cherché des informations par eux-mêmes.

Sur les 14 personnes qui ont cherché des informations par elles-mêmes, 7 en ont aussi entendu parler à la faculté, mais 1 n'en avait jamais entendu parler en formation.

Finalement, 9 personnes n'en ont jamais entendu parler. Parmi elles, nous retrouvons :

- 1 titulaire avec plus de 21 ans d'expérience
- 3 adjoints dont 2 avec plus de 21 ans d'expérience
- 2 préparateurs dont 1 avec plus de 21 ans d'expérience
- 1 étudiant en pharmacie
- 2 apprentis préparateurs (ce qui représente 100% des apprentis ayant répondu) dont 1 qui a cherché des informations par lui-même

Nous pouvons en déduire que la plupart des répondants (86,1%) ont eu au cours de leur formation initiale des notions sur le lien entre la cirrhose et la métabolisation des médicaments. La figure 18 décrit la qualité du niveau d'information selon les répondants.

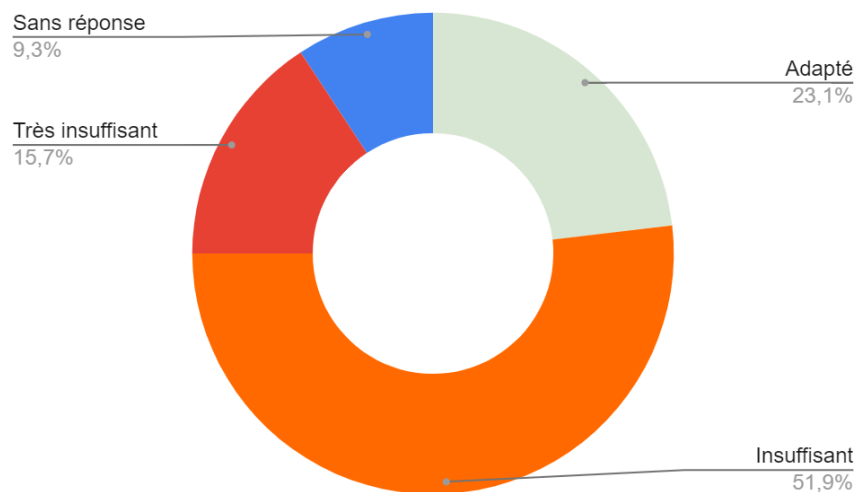


Figure 18 : Niveau d'information reçu sur le lien entre cirrhose et médicaments (n = 108)

La moitié des professionnels ayant reçu une formation la trouvaient d'un niveau insuffisant (51,9%). De plus, 15,7% des personnes ont reçu une formation qu'ils jugeaient très insuffisante. Un peu moins d'un quart des réponses estiment un niveau de formation adapté (23,1%). Aucune réponse n'a été obtenue pour le choix "trop détaillé".

Nous avons ensuite pu établir la figure 19 qui reprend le niveau d'information parmi ceux ayant reçu une formation initiale seule et ceux avec une formation initiale et continue.

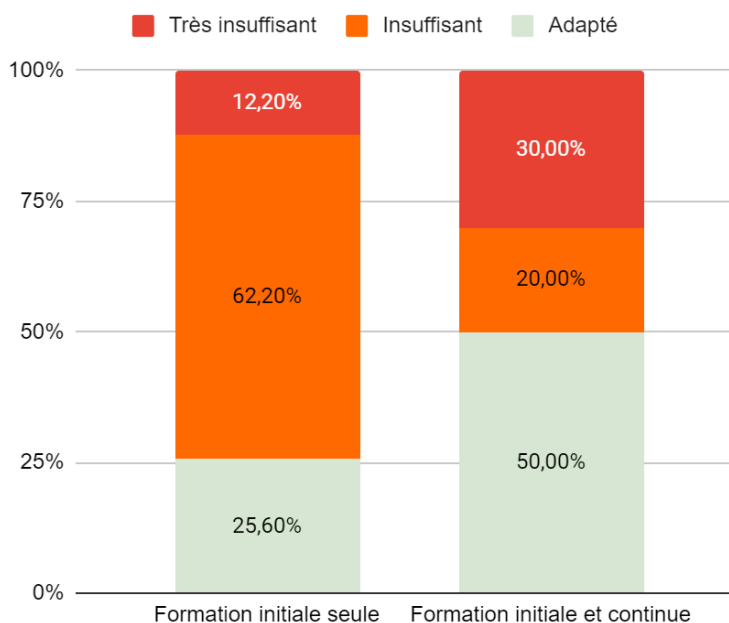


Figure 19 : Niveau d'information reçu sur le lien entre cirrhose et médicaments parmi les répondants "formation initiale seule" et "formation initiale et continue" (n = 93)

Parmi les professionnels de santé ayant simplement une formation initiale, près d'un quart des réponses (25,6%) ont reçu une formation jugée adaptée, 62,2% ont trouvé la formation insuffisante et 12,2% l'ont trouvée très insuffisante. En revanche, chez les répondants ayant suivi en plus une formation continue, la moitié estiment que le niveau d'information reçu était adapté, 20% insuffisant et 30% très insuffisant.

A l'issue de ces questions, il est intéressant de voir comment le professionnel officinal se positionne par rapport à l'impact de la cirrhose dans la métabolisation des médicaments (Figure 20). Cette question était à choix simple.

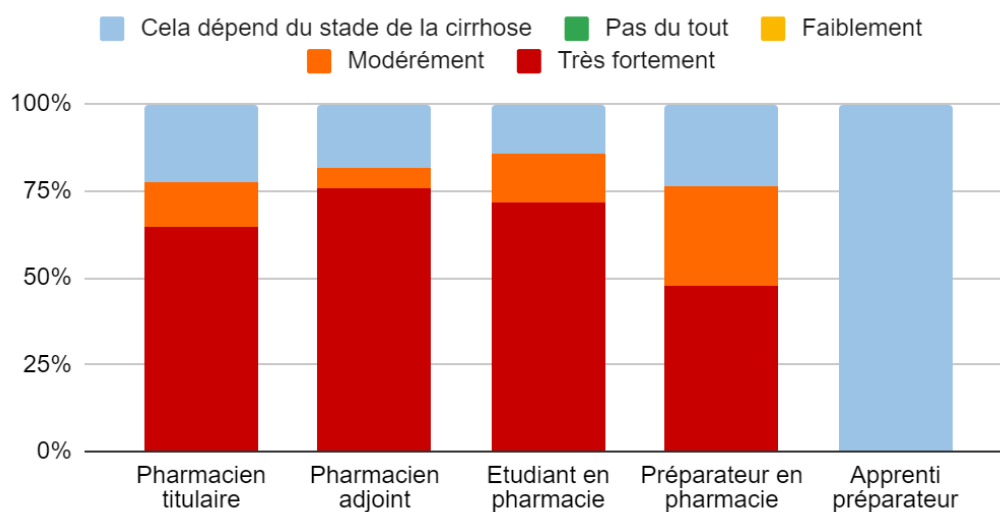


Figure 20 : Dans quelle mesure estimez-vous que la cirrhose affecte la métabolisation des médicaments ? (n = 108)

Aucun répondant ne pense que la cirrhose n'affecte pas du tout voire faiblement la métabolisation des médicaments. L'impact est considéré comme modéré par 13,9% des personnes tandis que 63,9% répondent qu'il est très fort. Seuls 22,2% des professionnels estiment que c'est le stade de la cirrhose qui définit l'effet de la métabolisation des médicaments.

Il est intéressant de voir quelles modifications de la métabolisation peuvent être présentes chez un patient cirrhotique selon les répondants (Figure 21).

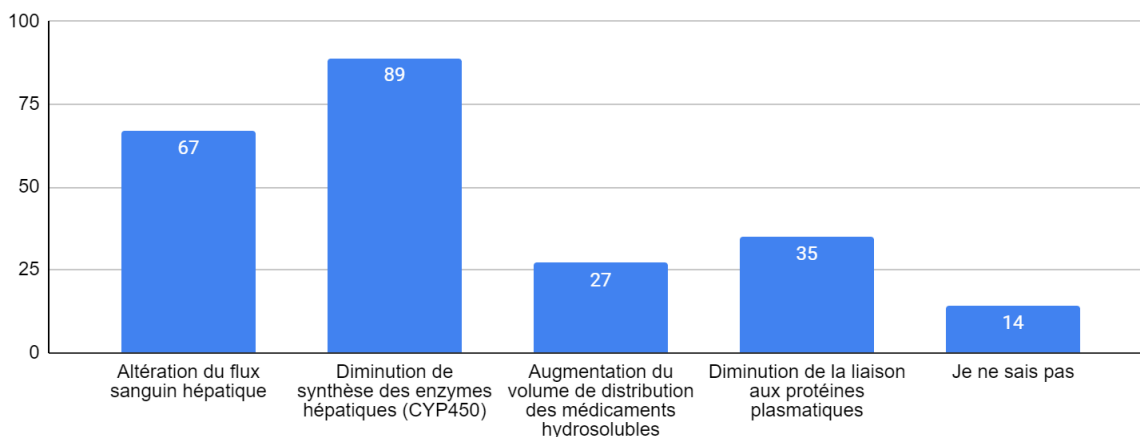


Figure 21 : Quels mécanismes principaux sous-tendent les modifications de la métabolisation chez un patient cirrhotique ? (n = 108)

Cette question à choix multiple nous a permis d'analyser que les répondants sont :

- 84,4% à penser à une diminution de synthèse des CYP450,
- 62% à penser à une altération du flux sanguin hépatique,
- 32,4% à penser à une diminution de la liaison aux protéines plasmatiques,
- 25% à penser à une augmentation du volume de distribution des médicaments hydrosolubles,
- 13% à ne pas savoir (3 pharmaciens titulaires, 3 pharmaciens adjoints, 8 préparateurs en pharmacie).

La figure 22 nous montre les principaux risques iatrogènes liés à l'utilisation de médicaments chez les patients cirrhotiques.

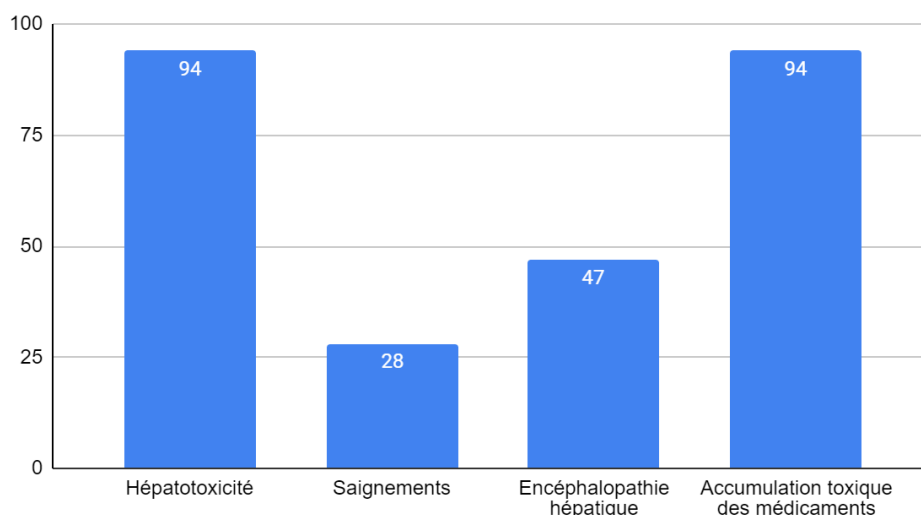


Figure 22 : Quels sont les principaux risques iatrogènes liés à l'utilisation de médicaments chez les patients cirrhotiques ? (n = 108)

Deux réponses se démarquent. Nous constatons que 87% des personnes pensent que l'utilisation de médicaments chez un patient cirrhotique mène à une hépatotoxicité et une accumulation toxique des médicaments. De plus, 43,5% estiment que cela peut provoquer une encéphalopathie hépatique, tandis que près d'un quart des réponses (25,9%) font l'objet de saignements.

Nous leur avons ensuite posé la question suivante : quels médicaments nécessitent une adaptation posologique chez les patients atteints de cirrhose ? (Figure 23).

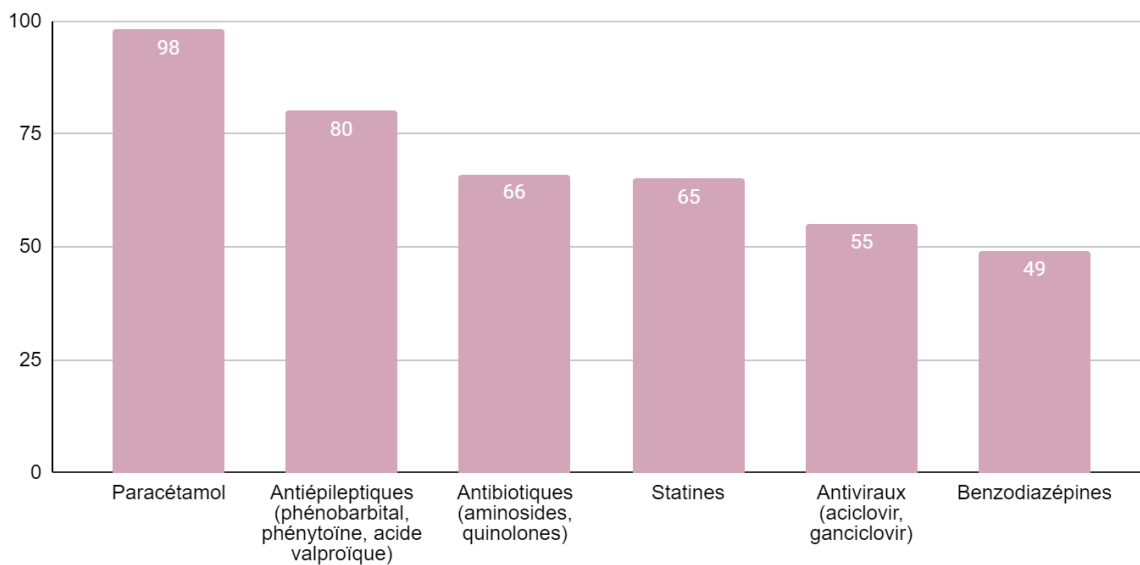


Figure 23 : Quels médicaments nécessitent une adaptation posologique chez les patients atteints de cirrhose ? (n = 108)

Neuf professionnels de santé sur dix (90,7%) ont répondu que le paracétamol nécessitait une adaptation posologique chez les patients cirrhotiques. Sur les 10 personnes n'ayant pas donné cette réponse, nous retrouvons 5 titulaires (avec au moins 11 ans d'expérience au comptoir), 2 adjoints, 1 préparateur, 1 étudiant et 1 apprenti préparateur. Parmi ces 10 personnes, 8 ont entendu parler du lien entre la cirrhose et les médicaments en formation initiale mais 7 d'entre eux trouvaient le niveau d'information insuffisant. Les 2 autres n'en ont jamais entendu parler (un adjoint et un apprenti préparateur). Les autres réponses de ces 10 personnes ont été :

- les antiépileptiques pour 8 d'entre eux,
- les antiviraux pour 6 d'entre eux,
- les antibiotiques pour 5 d'entre eux,
- les benzodiazépines pour 4 d'entre eux,
- les statines pour 3 d'entre eux.

Les antiépileptiques venaient en seconde position (74,1%), les statines en quatrième position (60,2%). Les benzodiazépines étaient quant à elles le moins citées puisque moins d'un répondant sur 2 (45,4%) considère que cette classe pharmacologique nécessite une adaptation de dose en cas de cirrhose.

La question suivante était la seule à réponse libre : il fallait citer une famille de médicaments à éviter en cas de cirrhose décompensée (Figure 24).

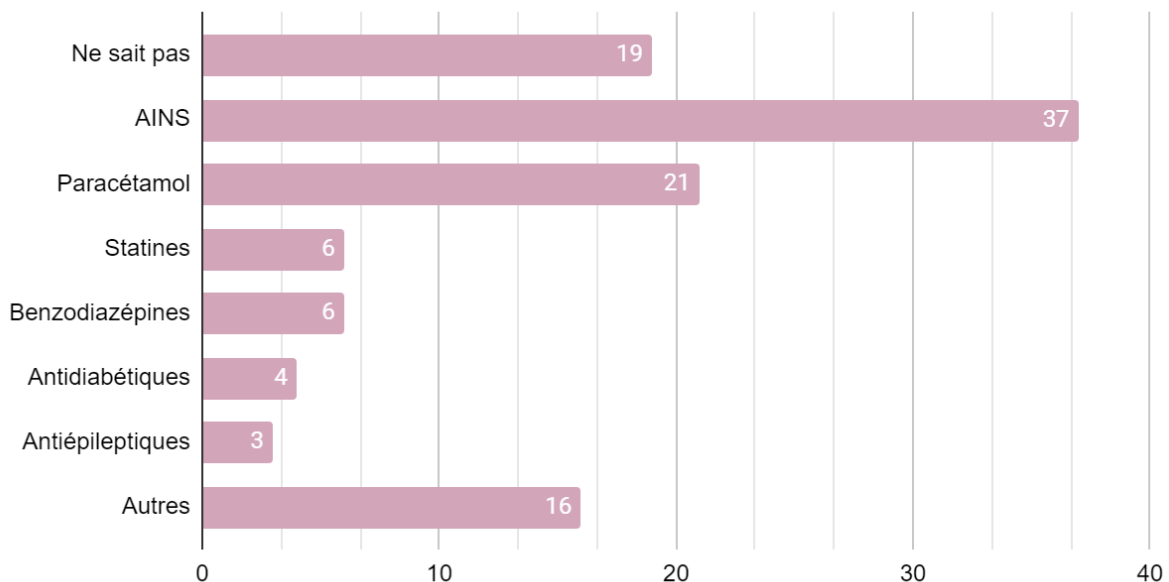


Figure 24 : Citer une famille de médicaments à éviter en cas de cirrhose décompensée (n = 112)

Nous avons récolté 112 réponses. Quatre répondants ont donné deux familles dans la même réponse. En première position, nous retrouvons les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) avec 37 citations (33%). Vient ensuite le paracétamol qui est nommé dans 18,8% des réponses. Il est important de souligner que pour 19 personnes, il n'a pas été possible de donner une famille de médicaments, ce qui représente 17,6% des répondants (catégorie se plaçant en troisième position des réponses à cette question).

Quelques autres réponses ont été données :

- statines (n = 6)
- benzodiazépines (n = 6)
- antidiabétiques : metformine (n = 3), sulfamide hypoglycémiant (n = 1)
- antiépileptiques (n = 3)
- n = 2 pour : antivitamin K (AVK), antiviraux, macrolides
- n = 1 pour : antifongiques, antidépresseurs, antipsychotiques, fibrates, diurétiques, aminosides, nitrofurantoïne, méthotrexate, amiodarone, soriatane.

Enfin, les quatre répondants ayant donné deux familles de médicaments ont fourni : AINS et paracétamol (n = 1), AINS et benzodiazépines (n = 2), méthotrexate et antivitamin K (n = 1).

3) Pratiques professionnelles

Une fois le statut du professionnel de santé et ses connaissances générales identifiés, le questionnaire a présenté une troisième et dernière partie visant à identifier les pratiques professionnelles du répondant, ainsi que deux vignettes cliniques.

D'abord, il était intéressant de quantifier la fréquence de prise en charge de patients cirrhotiques au comptoir (très souvent, souvent, rarement, jamais) (Figure 25).

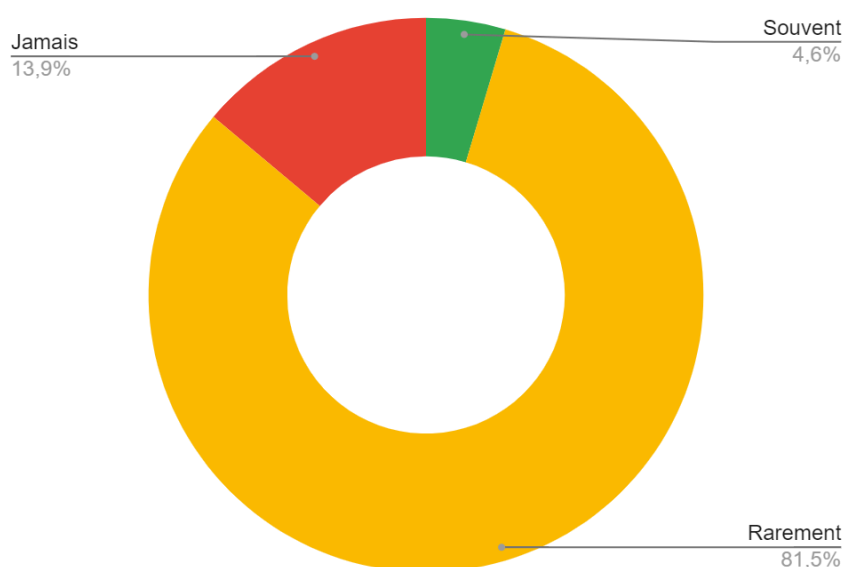


Figure 25 : Fréquence de prise en charge de patients cirrhotiques (n = 108)

Pour plus de huit professionnels de santé sur dix (81,5%), il est rare de prendre en charge un patient atteint de cirrhose au comptoir.

Seulement 4,6% des personnes interrogées affirment prendre “souvent” en charge un patient cirrhotique au comptoir. Il s’agit de 3 pharmaciens titulaires (1 avec 16 à 20 ans d’expérience, 2 avec plus de 21 ans d’expérience), 1 préparateur en pharmacie (ayant plus de 21 ans d’expérience) et 1 apprenti préparateur. Ce dernier a répondu qu’il n’a pas eu de formation spécifique sur la cirrhose, mais a cherché des informations par lui-même, précisant néanmoins que le niveau d’information dont il dispose est très insuffisant.

Par ailleurs, 13,9% des sondés n’ont selon eux jamais eu affaire à un patient cirrhotique.

Par la suite, en partant du postulat que le professionnel officinal prenait en charge un patient cirrhotique, nous avons posé la question sur la fréquence à laquelle il procédait à une adaptation posologique lorsque celle-ci était selon lui indiquée (Figure 26).

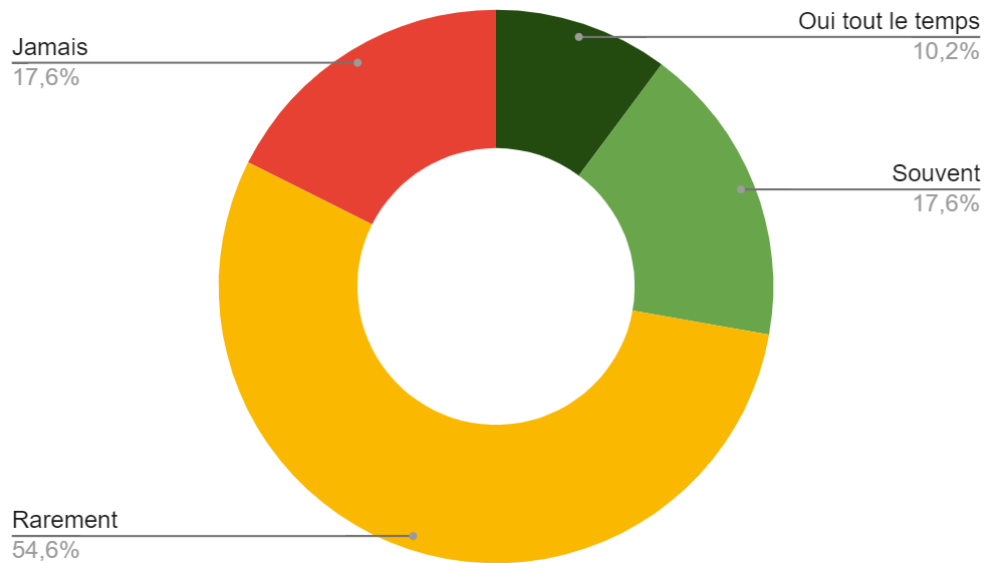


Figure 26 : Fréquence d'adaptation posologique si nécessaire (n = 108)

La majorité (54,6%) des répondants adaptent rarement les doses de médicaments si cela est approprié, et 17,6% ne le font jamais. En revanche, il faut souligner que 17,6% adaptent souvent les doses chez le patient cirrhotique et 10,2% le font tout le temps.

Ensuite, nous avons abordé la démarche que les professionnels officinaux adoptent lorsqu'un doute concernant une prescription de médicaments se présente chez un patient cirrhotique (Figure 27).

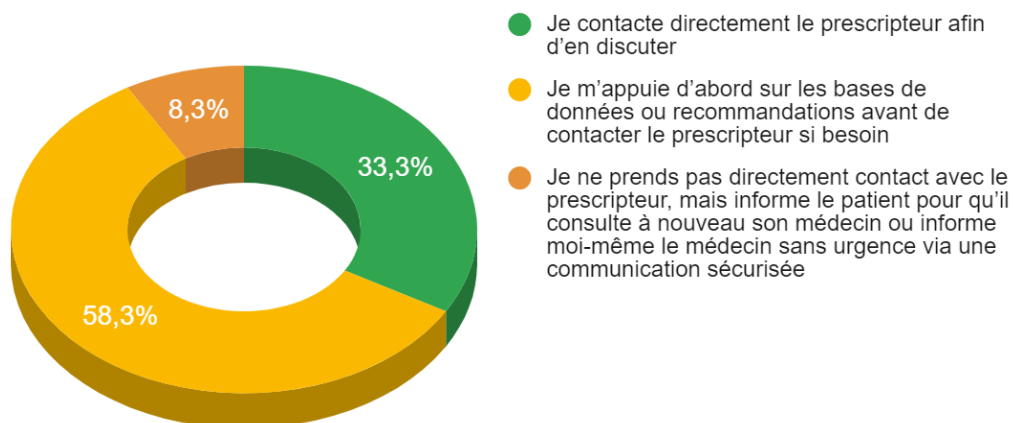


Figure 27 : Attitude face à un doute sur une prescription de patient cirrhotique (n = 108)

La majorité des répondants (58,3%) s'appuie d'abord sur les bases de données ou recommandations avant de contacter le prescripteur si besoin. Un tiers des sondés (33,3%) contactent directement le prescripteur afin d'en discuter et seulement 8,3% ne prennent pas directement contact avec le prescripteur, mais informent le patient pour qu'il consulte à nouveau son médecin sans urgence ou informent le médecin via une communication sécurisée. Aucune réponse n'a été récoltée pour l'item "j'adapte moi-même la posologie du médicament sans contacter le prescripteur".

Le niveau de confort du professionnel officinal avec la gestion des médicaments chez les patients cirrhotiques a été récolté sur la figure 28. Il fallait répondre par un chiffre entre 1 et 5; le chiffre 1 correspondant à une réponse "pas du tout à l'aise" et le chiffre 5 à "très à l'aise".

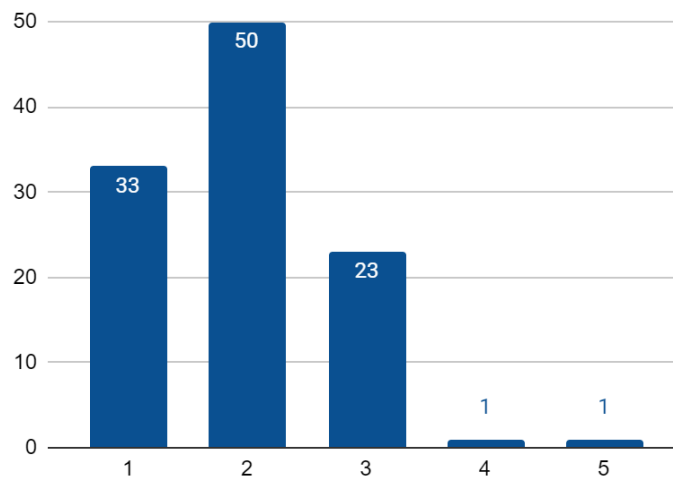


Figure 28 : Niveau de confort avec la gestion des médicaments chez le patient cirrhotique (n = 108)

Les résultats sont plutôt portés vers un faible niveau d'aisance, puisque la médiane obtenue est de 2 sur 5, soit "plutôt pas à l'aise" : 30,6% ne sont pas du tout à l'aise, 46,3% ne sont plutôt pas à l'aise et 21,3% le sont moyennement. Au total, plus de trois quarts des répondants (76,9%) ne se sentent pas en confiance lorsque nous leur parlons des médicaments à gérer chez les patients atteints de cirrhose.

Les réponses obtenues pour des niveaux de confiance 4 et 5 sont respectivement :

- un préparateur en pharmacie de la région Auvergne-Rhône-Alpes exerçant en zone urbaine depuis plus de 21 ans, ayant abordé la question des médicaments et de la cirrhose en formation initiale et continue, ces formations étant selon lui d'un niveau adapté. En regardant plus en détail les réponses apportées aux questions sur les conséquences de la maladie cirrhotique, selon lui la cirrhose affecte très fortement la métabolisation des médicaments. Il prend souvent en charge des patients cirrhotiques, et adapte tout le temps

les doses de médicaments si cela est approprié. Il pense que le paracétamol et les antibiotiques nécessitent des adaptations posologiques. Il cite les AINS comme famille de médicaments à éviter en cas de cirrhose décompensée.

- un pharmacien titulaire d'Île-de-France exerçant en zone semi-rurale depuis 16 à 20 ans, ayant obtenu des informations à travers une formation initiale et continue dont le niveau était adapté aux besoins. Tout comme le préparateur en pharmacie, il estime que la cirrhose affecte très fortement la métabolisation des médicaments. Il prend rarement en charge des patients cirrhotiques, et adapte souvent les doses de médicaments si cela est approprié. Il pense que le paracétamol, les benzodiazépines et les statines nécessitent des adaptations posologiques. Il cite le méthotrexate et les antivitamines K comme familles de médicaments à éviter en cas de cirrhose décompensée.

La figure 29 détaille davantage le niveau de confort, en séparant les réponses obtenues dans la région Hauts-de-France ou en dehors, afin de mettre en évidence une éventuelle différence de formation.

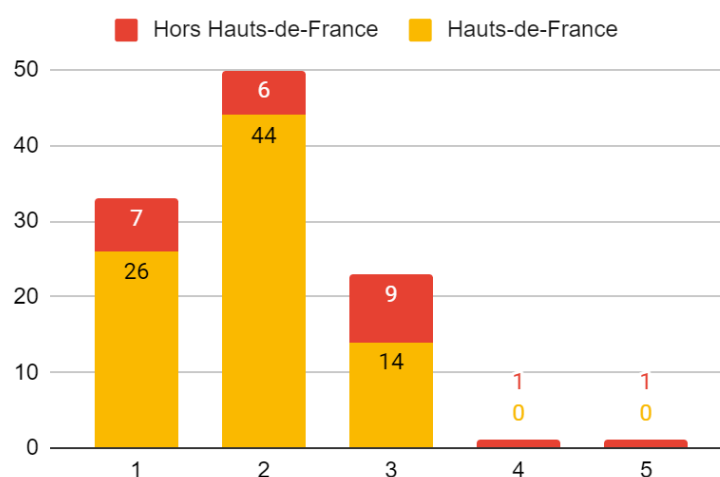


Figure 29 : Niveau de confort avec la cirrhose et les médicaments dans la région Hauts-de-France et en dehors (n = 108)

Malgré une proportion de réponses plus faibles dans les autres régions, la médiane est également de 2 en dehors des Hauts-de-France.

Nous avons interrogé les répondants sur leur ressenti concernant la qualité du niveau de formation en formation initiale à propos de l'usage des médicaments dans les maladies hépatiques à travers la question : "Pensez-vous être suffisamment formé pendant les études sur l'usage des médicaments dans les maladies hépatiques?" (Figure 30).

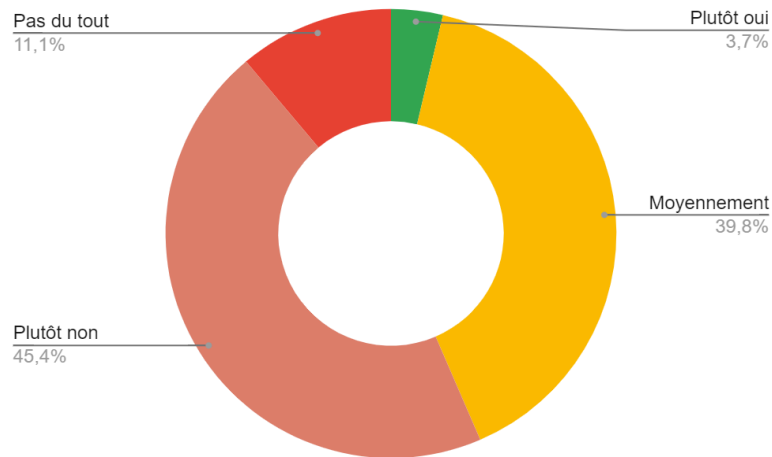


Figure 30 : Ressenti du niveau de formation sur l'usage des médicaments dans les maladies hépatiques (n = 108)

Ici, 45,4% des répondants trouvent qu'ils ne sont plutôt pas bien formés pendant leurs études lorsque 39,8% estiment être moyennement formés. Sur les 4 professionnels de santé qui estiment qu'ils sont plutôt bien formés, nous retrouvons des profils hétérogènes :

- un pharmacien adjoint avec un niveau de confort sur le sujet de 2 sur 5 qui s'appuie d'abord sur les bases de données en cas de besoin, exerçant depuis 2 à 5 ans
- un pharmacien titulaire avec un niveau de confort sur le sujet de 5 sur 5 qui s'appuie d'abord sur les bases de données en cas de besoin, exerçant depuis 16 à 20 ans
- un préparateur en pharmacie avec un niveau de confort sur le sujet de 4 sur 5 qui contacte directement le prescripteur en cas de besoin, exerçant depuis plus de 21 ans
- un préparateur en pharmacie avec un niveau de confort sur le sujet de 2 sur 5 qui s'appuie sur les bases de données en cas de besoin, exerçant depuis 2 à 5 ans.

Enfin, nous leur avons demandé s'ils avaient déjà suivi une formation spécifique sur la prise en charge des patients atteints de pathologies hépatiques, dont la cirrhose (Figure 31).

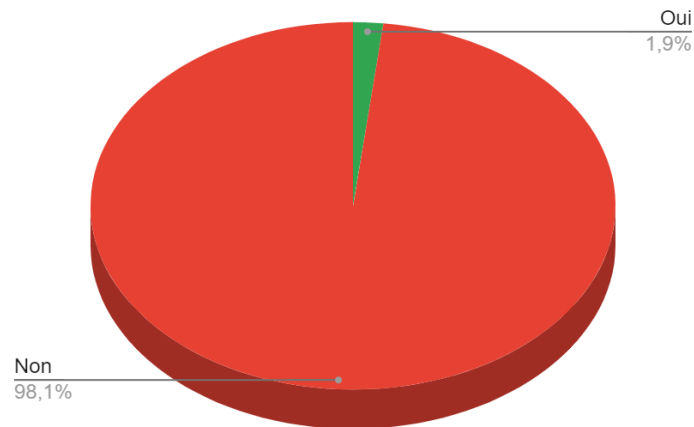


Figure 31 : Avez-vous déjà suivi une formation spécifique ? (n = 108)

Seulement 2 sondés ont suivi une formation spécifique. Il s'agit de deux profils différents exerçant en zone semi-rurale, qui pensent ne pas être suffisamment formés pendant leurs études sur le sujet :

- un pharmacien titulaire qui exerce depuis 16 à 20 ans ayant entendu parler du lien entre cirrhose et médicaments en formation initiale et continue, qui prend rarement en charge un patient atteint de cirrhose au comptoir. Son niveau de confort sur le sujet est de 1 sur 5.
- un préparateur en pharmacie qui exerce depuis 2 à 5 ans, qui n'a jamais pris en charge un patient atteint de cirrhose au comptoir. Son niveau de confort sur le sujet est de 2 sur 5.

Les deux questions suivantes de l'enquête portaient sur des vignettes cliniques. La première vignette était : "Un patient cirrhotique par alcoolisation chronique se présente avec une ordonnance incluant 3 grammes de paracétamol par jour. Que faites-vous ?" (Figure 32).

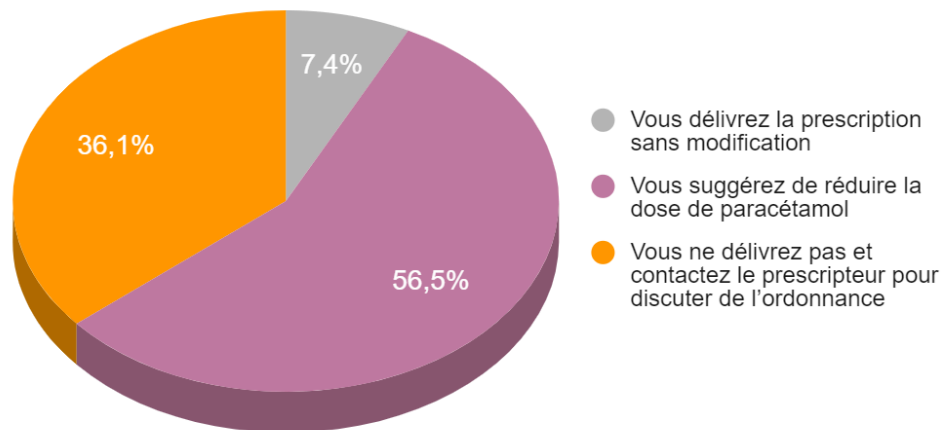


Figure 32 : Attitude face à une ordonnance incluant 3g de paracétamol chez un patient cirrhotique (n = 108)

La majorité des réponses (56,5%) suggèrent simplement de réduire la dose de paracétamol, alors que seulement 7,4% des répondants ne modifient rien et délivrent la prescription. Un tiers (36,1%) des sondés ne délivrent pas et contactent le prescripteur pour en discuter.

La deuxième vignette était la suivante : “Un patient souffrant de cirrhose chronique avancée (Child-Pugh B ou C) est sous traitement avec une statine pour traiter une hypercholestérolémie. Que faites-vous ?” (Figure 33). Elle était à choix multiple.

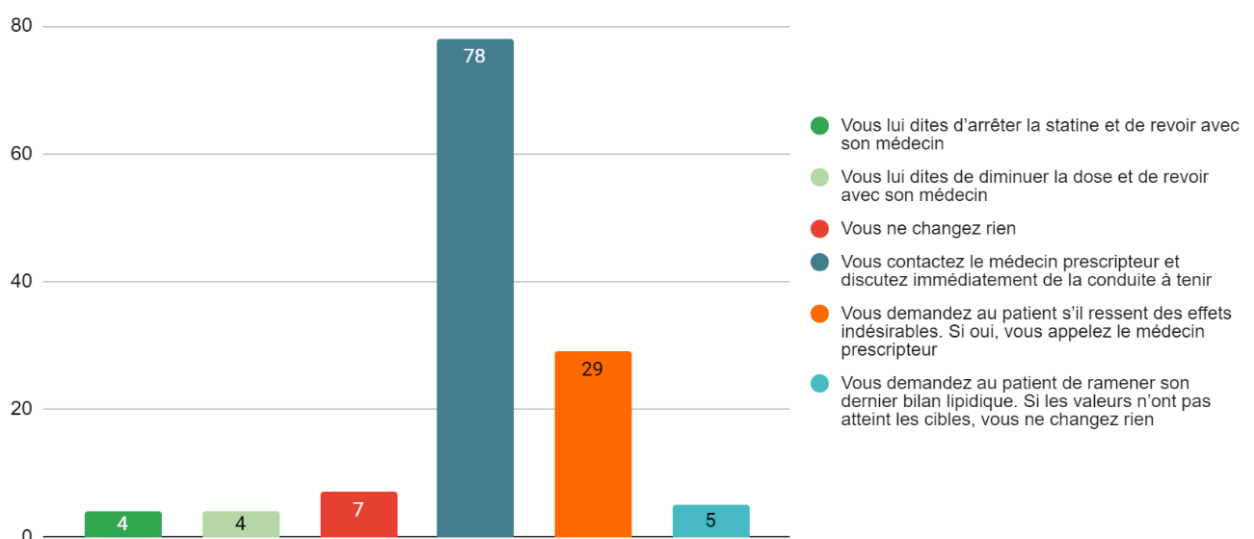


Figure 33 : Attitude face à un patient atteint de cirrhose chronique avancée (Child B ou C) avec une statine (n = 108)

Quelques professionnels officinaux prennent des décisions par eux-même :

- 4 proposent d'interrompre le traitement et de prendre rendez-vous avec le médecin :
 - trois pharmaciens titulaires dont deux qui prennent rarement en charge des patients atteints de cirrhose au comptoir (le dernier n'en prend jamais). Pour deux titulaires, leur niveau de confiance est très bas (1 sur 5) tandis que le troisième s'évalue à 2 sur 5.
 - un préparateur en pharmacie qui prend souvent en charge des patients cirrhotiques au comptoir, ayant un niveau de confiance élevé de 4 sur 5
- 4 pharmaciens proposent de diminuer la dose de statine et de revoir avec le médecin ensuite :
 - un pharmacien ne prend jamais en charge ces patients au comptoir, avec un niveau de confiance de 1 sur 5
 - deux autres pharmaciens ne prennent que rarement ce type de patient en charge (niveau de confiance de 2), le dernier en prend souvent mais a un niveau de confiance de 2 sur 5.
- 5 demandent au patient de fournir son dernier bilan lipidique et ne procèdent à aucune modification si les cibles thérapeutiques ne sont pas atteintes :
 - un pharmacien ayant un niveau de confiance de 5 sur 5, qui prend en charge rarement les patients cirrhotiques
 - deux préparateurs et un adjoint qui ne prennent jamais en charge ces patients, leur niveau de confiance est de 2.
 - un étudiant en pharmacie qui n'a que rarement le cas de patient atteint de cirrhose au comptoir, estimant son niveau de confiance à 1 sur 5..

Pour quasiment trois personnes sur quatre (72,2%), il est préférable de contacter le médecin prescripteur et de discuter immédiatement de la conduite à tenir. Ensuite, près d'un quart des répondants (26,9%) demandent au patient s'il ressent des effets indésirables et contactent le prescripteur le cas échéant.

Sept professionnels de santé ne changent rien au traitement. Parmi eux, nous retrouvons 3 préparateurs en pharmacie, 2 titulaires et 2 adjoints. Tous n'ont été formés qu'en formation initiale (hormis un qui n'en a jamais entendu parler).

- Pour 5 d'entre eux, ils ont un niveau de confort égal à 1 sur 5 avec le lien entre la cirrhose et les médicaments.
- En lien avec la question précédente concernant le paracétamol, 2 délivrent les médicaments, 3 suggèrent de diminuer la dose, 2 ne délivrent pas chez un patient cirrhotique par alcoolisation chronique avec 3g par jour de paracétamol.

Nous pouvons remarquer que parmi les 7 réponses "Vous ne changez rien", 6 d'entre elles ne comportent aucune autre réponse donc ne se soucient pas des effets indésirables ou du bilan lipidique. Un seul d'entre eux demande au patient s'il ressent des effets indésirables.

Enfin, la dernière question portait sur le nombre de cas réels rencontrés à l'officine au comptoir (Figure 34).

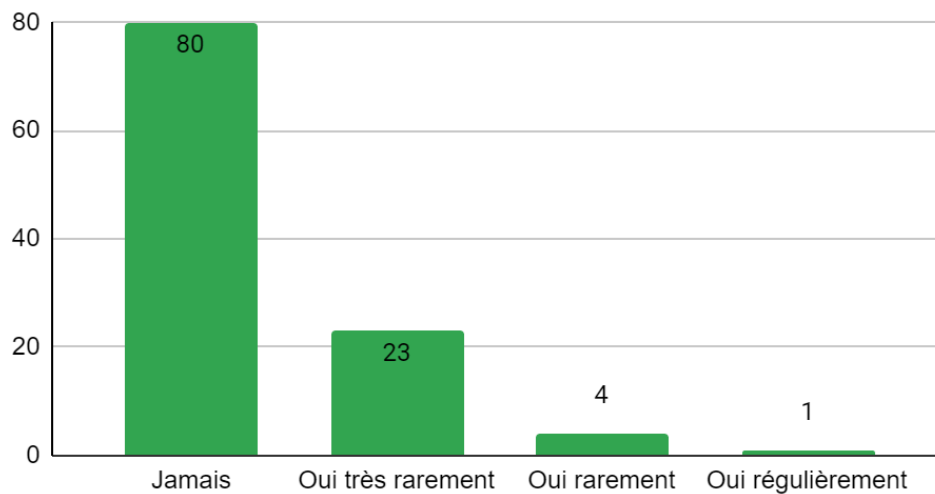


Figure 34 : Vous arrive-t-il/est-il déjà arrivé d'intervenir pour une modification de traitement chez un patient cirrhotique ? (n = 108)

En pratique professionnelle, trois quart des répondants (74,1%) n'ont jamais eu à intervenir pour modifier un traitement chez un patient cirrhotique et 21,3% sont intervenus très rarement.

Un seul cas a été rapporté pour des interventions régulières. Il s'agit d'un pharmacien titulaire ayant entendu parler du lien entre cirrhose et médicaments en formation initiale, dont le niveau de confort est de 3 sur 5 à ce sujet. Il contacte à chaque fois le prescripteur dans le cas du paracétamol et des statines.

Parmi les réponses "jamais" pour la question "Vous arrive-t-il/est-il déjà arrivé d'intervenir pour une modification de traitement chez un patient cirrhotique", nous avons établi la figure 35 qui montre leurs réponses à la question "A quelle fréquence prenez-vous en charge des patients cirrhotiques?".

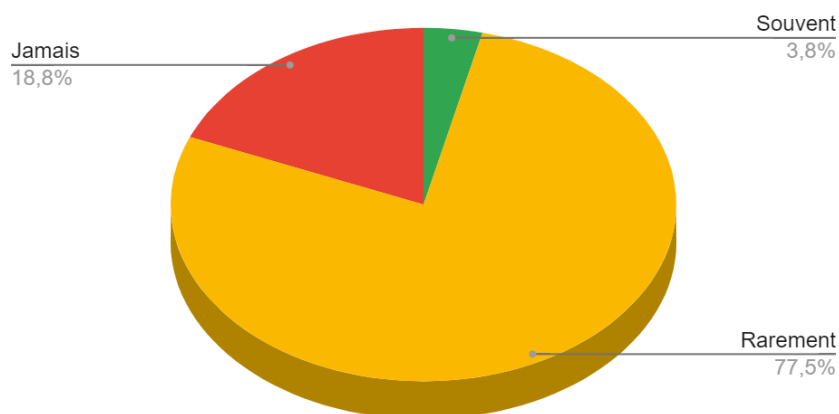


Figure 35 : A quelle fréquence prenez-vous en charge des patients cirrhotiques? (parmi ceux qui ne sont jamais intervenus pour une modification de traitement) (n = 108)

Nous constatons que les professionnels de santé n'ayant jamais eu besoin de changer un traitement ne voient que rarement des patients cirrhotiques à la pharmacie pour 77,5% d'entre eux. Malgré le peu de cas rencontrés, ils ne modifient aucun traitement.

En revanche, 3,8% des répondants qui n'interviennent jamais pour une modification de traitement, rencontrent souvent des patients atteints de cirrhose au comptoir.

D) Discussion

Les insuffisances hépatiques sont d'origines multiples. La cirrhose, dans laquelle la métabolisation des médicaments peut être affectée, est une pathologie souvent indétectable au comptoir. Cependant, le pharmacien d'officine a un rôle majeur dans la détection et la prévention de la iatrogénie médicamenteuse. Il se doit d'être un élément déclencheur dans l'accompagnement des patients cirrhotiques, afin d'orienter vers un spécialiste en cas de nécessité. L'un des objectifs de ce travail était de déterminer l'impact de la cirrhose sur la métabolisation médicamenteuse et le risque iatrogène retrouvés dans la littérature, tout en réalisant un état des lieux des connaissances des professionnels officinaux à ce sujet.

Notre enquête a réussi à mobiliser l'ensemble des équipes officinales (pharmaciens titulaires, adjoints, préparateurs en pharmacie). La méthode de diffusion étant principalement faite par mail, les titulaires représentent plus de 40% des réponses, car ce sont eux qui consultent régulièrement la boîte mail de la pharmacie. Les adjoints ont sans doute été sollicités par les titulaires pour répondre

au questionnaire, ou ont découvert son existence via les groupes de discussion sur les réseaux sociaux. Les plus faibles taux d'étudiants en pharmacie (6,5%) et d'apprentis préparateurs en pharmacie (1,9%) sont sûrement dûs à la conjonction d'un niveau de connaissances et d'expérience moins élevé dans ces catégories qui se sont sans doute senties moins concernées par l'enquête, mais également du fait que les étudiants et apprentis n'ont pas accès aux boîtes mail du titulaire et qu'ils sont rarement inscrits sur les groupes de discussion. L'ancienneté des professionnels ayant répondu est représentée en grande partie par des expériences de 2 à 5 ans et de plus de 21 ans. Les jeunes pharmaciens adjoints ont été plus réactifs à répondre au questionnaire, étant à l'aise avec l'informatique, tandis que les répondants avec le plus d'expérience sont représentés par les titulaires, ceux qui ont directement accès à l'espace mail de la pharmacie.

Concernant la répartition géographique nationale des répondants, notre enquête a un résultat biaisé par la méthode de diffusion. En effet, celle qui a permis d'obtenir le plus de réponses est l'envoi par mail dans les groupements Giropharm et Giphar des Hauts-de-France, en partant d'une adresse mail de chaque groupement. Les répondants ont eu plus de facilité à répondre à un mail provenant d'un membre du même groupement.

Nous remarquons aussi que la méthode par la diffusion sur les réseaux sociaux et l'envoi par mail à des pharmacies prises sur un site de recrutement en France ont moins bien fonctionné. Malgré cela, nous avons pu comparer les résultats des Hauts-de-France avec le reste des régions.

La typologie des officines a rassemblé des zones urbaines, semi-rurales, rurales mais aucune de centre commercial. Il est important de montrer l'absence de pharmacie en centre commercial, pouvant s'expliquer par le simple fait qu'ils prennent en charge des clients dits "de passage", et qu'ils se sentent moins concernés par un suivi chronique de patients atteints de cirrhose.

La deuxième partie du questionnaire nous a permis de récolter les connaissances générales des répondants sur ce sujet. Concernant les sources d'information sur le lien entre cirrhose et médicaments, la plupart (86,1%) en ont entendu parler en formation initiale. Ils sont très peu (9,3%) à en avoir entendu parler au cours d'une formation continue.

Neuf personnes n'ont jamais entendu parler du lien entre cirrhose et médicaments. Trois d'entre eux étant des étudiants en pharmacie et apprentis préparateurs, il est possible qu'ils n'aient peut-être pas encore abordé le sujet à la faculté ou à l'école. Quant aux 6 autres professionnels, pourtant déjà diplômés, soit ils n'en n'ont vraiment jamais entendu parler, soit ils l'ont oublié, soit ils n'ont pas bien compris ces éléments.

La quantité d'informations reçue a été évaluée. Il est nécessaire de souligner qu'aucune réponse n'a été obtenue pour le choix "trop détaillé", ce qui confirme que la quantité d'informations est jugée, de manière générale, insuffisante voire très insuffisante pour une écrasante majorité des réponses (67,6%). De nombreux répondants ayant reçu des informations au cours de la formation initiale, il est

intéressant d'identifier la raison de cette insuffisance. Ceci s'explique sans doute par le fait que peu d'heures d'enseignements sont consacrées aux maladies hépatiques à l'université. Nous remarquons qu'une plus grande partie des professionnels ayant suivi une formation continue estiment que le niveau d'information reçu était adapté (50%) par rapport à ceux n'ayant suivi qu'une formation initiale (25,6%). Au total, 74,4% des répondants avec une formation initiale seule trouvent que le niveau était insuffisant voire très insuffisant. Ce résultat est diminué à 50% pour ceux ayant suivi une formation continue. Ceci souligne la nécessité d'approfondir les connaissances sur le lien entre la cirrhose et les médicaments tout au long de sa pratique professionnelle.

La figure 20 nous a montré les réponses à la question "Dans quelle mesure estimez-vous que la cirrhose affecte la métabolisation des médicaments ?". Les résultats par profession sont plutôt équivalents entre eux. Toutes les personnes qui ont répondu au questionnaire sont conscientes que la cirrhose peut affecter la biotransformation des médicaments. Les préparateurs en pharmacie sont plus nombreux dans leur catégorie (28,6% des préparateurs) à avoir choisi un impact modéré par rapport aux autres statuts (13,3% des titulaires; 6,1% des adjoints) qui se sont plutôt tournés vers un impact très fort de la cirrhose dans la métabolisation des médicaments.

Les deux questions suivantes portaient sur les mécanismes modifiés en cas de cirrhose. La diminution de la fonction hépatique entraîne une diminution de synthèse d'albumine, mais seulement 32,4% des répondants estiment que les médicaments sont moins liés aux protéines plasmatiques. Par contre, 84,4% des professionnels interrogés sont conscients d'une diminution de synthèse des CYP450, ce qui est exact. L'hépatotoxicité et l'accumulation toxique des médicaments chez les patients cirrhotiques est bien évaluée par 87% des réponses. Cependant, seulement 43,5% des répondants pensent à citer l'encéphalopathie hépatique, notion probablement moins bien comprise par les professionnels pharmaceutiques, qui pour la plupart n'ont jamais observé ce qu'est l'encéphalopathie hépatique en pratique. Au total, les membres des équipes officinales ont une connaissance limitée mais convenable de l'impact de la cirrhose sur les médicaments.

Lorsqu'il est demandé de citer une famille de médicaments à éviter en cas de cirrhose décompensée, nous constatons que la plupart des molécules données sont utilisées à usage ponctuel tels que les AINS. Bien que cette réponse soit correcte, ce n'est pas la plus pertinente. En effet, il aurait été préférable de citer des traitements chroniques, plus fréquemment rencontrés au comptoir et pour lesquels l'impact de l'insuffisance hépatique présente un risque iatrogène plus important, à cause de l'accumulation des médicaments sur le long terme. L'idée de la toxicité du paracétamol sur le foie est ancrée dans les pratiques professionnelles. Les professionnels sont bien sensibilisés aux classes communes dispensées en vente conseil (sans ordonnance) par exemple, mais moins sur les traitements chroniques. Moins d'un professionnel de santé sur 2 (45,4%) est conscient de l'hépatotoxicité des benzodiazépines et de la nécessité d'une adaptation posologique chez les

patients atteints de cirrhose. Dans un monde où cette classe thérapeutique est régulièrement prescrite voire sur-consommée, il est important de rappeler ces risques aux professionnels officinaux.

Cette insuffisance de précision est sans doute due au fait qu'au cours des enseignements sur l'insuffisance hépatique, seules les généralités sont abordées.

La troisième partie a permis d'avoir un point de vue sur les pratiques professionnelles. Selon les répondants, peu d'entre eux prennent régulièrement en charge des patients avec une pathologie hépatique. Cette faible proportion est sûrement liée à une sous estimation de l'identification des patients cirrhotiques par les professionnels de santé officinaux. Autrement dit, une méconnaissance des critères d'identification des patients atteints de cirrhose décompensée en officine pourrait expliquer pourquoi 81,5% des répondants estiment n'en rencontrer que rarement. A l'officine, le score de Child-Pugh est difficile à calculer, il évolue dans le temps sur des critères cliniques et biologiques, souvent inaccessibles via le logiciel de gestion officinal ou dans le dossier médical partagé (DMP). De plus, la prise en charge thérapeutique d'un patient cirrhotique, à base de médicaments non spécifiques, est sans doute plus difficilement identifiable au comptoir. De plus, notre étude a montré que même si le pharmacien rencontre un patient cirrhotique, il n'adapte la posologie des médicaments s'il juge que cela est nécessaire que rarement pour 54,6% des répondants, voire jamais pour 17,6% d'entre eux. L'intervention pharmaceutique d'adaptation de posologie a lieu tout le temps pour un professionnel sur dix (10,2%). Dans cette démarche, un répondant sur trois contacte directement le prescripteur pour discuter d'un doute sur une prescription quand 58,3% des professionnels de santé s'appuient d'abord sur les bases de données avant de le contacter si besoin. Le réflexe de prise de contact avec le prescripteur paraît intuitif et spontané.

Il existe au vu de ces résultats, une réelle insuffisance dans l'identification des patients souffrant d'insuffisance hépatique. Au-delà de cette identification, les équipes officinales ne proposent que rarement une adaptation posologique. Etant donné que les répondants ont en grande majorité jugé la quantité d'informations insuffisantes et que ceci est renforcé par l'insuffisance de connaissances précises sur les médicaments à adapter, nous avons souhaité évaluer le niveau d'aisance des répondants avec l'adaptation des médicaments en cas de cirrhose.

Le niveau d'aisance sur le sujet est évalué avec une médiane de 2 sur 5. Malgré le nombre élevé de réponses obtenues dans la région Hauts-de-France, aucun répondant ne se sent à l'aise avec ce sujet. Ce sont deux autres régions qui répondent par un niveau de confort convenable (respectivement de 4 et 5 pour Auvergne-Rhône-Alpes et Île-de-France). Sur la figure 29, nous constatons que les professionnels de santé se situant en dehors de la région Hauts-de-France sont plutôt répartis du côté "moyen" à "très à l'aise" pour 45,8% d'entre eux, alors que cela ne concerne seulement que 16,7% des sondés des Hauts-de-France. La plupart des pharmaciens et préparateurs en pharmacie sont plutôt mal renseignés sur les modifications pharmacocinétiques des médicaments chez un patient

cirrhotique. Par conséquent, 56,5% d'entre eux trouvent ne pas être suffisamment bien formés sur l'usage des médicaments chez ce type de patient. Il semblerait donc que dans les régions Auvergne-Rhône-Alpes et Île-de-France, la formation sur le sujet soit plus poussée. Malgré tout, ceci est à interpréter avec prudence puisque le nombre de répondant est très faible, en comparaison avec ceux de la région Hauts-de-France.

Les deux sondés ayant déclaré avoir suivi une formation spécifique n'ont pas un niveau de confiance élevé (noté entre 1 et 2 sur 5 respectivement). Ce résultat est étonnant, la formation spécifique suivie par ces deux répondants n'a pas renforcé leur niveau de confiance quant à la compréhension du lien entre la cirrhose et les médicaments. Peut-être que cette formation avait un niveau trop poussé, marquant un décalage avec le niveau qu'ils ont atteint avec leur formation initiale, ou encore que cette formation était trop théorique, ne permettant pas de renforcer leur niveau de confiance dans l'accompagnement des patients cirrhotiques.

Etant donné qu'il existe parfois un écart entre perception des compétences et les compétences réelles, nous avons souhaité soumettre des vignettes cliniques, permettant d'évaluer la conduite adoptée par les répondants, à l'occasion de la dispensation de médicaments à des patients cirrhotiques.

La figure 32 nous a donné les réponses à la question "Un patient cirrhotique par alcoolisation chronique se présente avec une ordonnance incluant 3 grammes de paracétamol par jour. Que faites-vous ?". Selon le stade de la cirrhose, il est plus ou moins nécessaire d'adapter les doses. Ici, le stade n'étant pas précisé, la question pouvait porter à confusion pour certains professionnels de santé. De plus, selon les habitudes de vie de chaque patient (alcoolisme chronique, malnutrition), la dose recommandée peut être réduite à 2 grammes par jour. Dans tous les cas, il est nécessaire de s'intéresser à la vie quotidienne du patient ainsi qu'au niveau de gravité de la cirrhose, avant de délivrer du paracétamol. En règle générale, 56,5% des sondés proposent de diminuer la dose de paracétamol quand 36,1% ne délivrent pas et contactent directement le prescripteur. Ces deux réponses sont acceptables et montrent la bonne attitude des professionnels officinaux quant au risque d'hépatotoxicité du paracétamol.

Le deuxième cas clinique (Figure 33) portait sur "Un patient souffrant de cirrhose chronique avancée (Child-Pugh B ou C) est sous traitement avec une statine pour l'hypercholestérolémie. Que faites-vous ?". Pour 72,2% des réponses, le professionnel de santé préfère contacter le prescripteur et discuter immédiatement de la conduite à tenir. C'est une bonne attitude, car les statines ne sont pas recommandées chez les patients avec un score de Child-Pugh B ou C. Dans ce cas, il convient d'être vigilant et de contacter le médecin afin de réévaluer la balance bénéfice-risque.

Concernant la dernière question de l'enquête qui portait sur le nombre réels de cas rencontrés, il est probable que, parmi la plupart des professionnels de santé n'ayant jamais eu besoin d'intervenir dans une modification de traitement chez un

patient cirrhotique, une majorité ne parviennent tout simplement pas à repérer les patients cirrhotiques au comptoir.

Enfin, la figure 35 nous a permis de cibler directement les répondants qui ne sont jamais intervenus pour des modifications de traitement chez un patient cirrhotique afin d'évaluer s'ils en croisent quand même à l'officine. Un problème se pose lorsque 3,8% des répondants, bien qu'affirmant rencontrer souvent des patients atteints de cirrhose en officine, n'interviennent jamais pour une modification de traitement. Cela suggère une possible méconnaissance des démarches à adopter, les conduisant à une posture passive et à un manque de vigilance face aux risques médicamenteux associés.

L'étude menée comporte certaines limites.

D'abord, nous retrouvons des limites liées à la diffusion de l'enquête. L'enquête a été diffusée par différents moyens, en commençant par les chaînes de diffusion par mail dans deux groupements pharmaceutiques différents des Hauts de France (Giropharm et Gipharm), puis dans 3 groupes Facebook "PharmaCool", "Pharmaction" et "Pigeons Pharmaciens" réunissant chacun environ 20 000 membres pharmaciens et préparateurs en pharmacie, et enfin par mail directement à des officines dans toute la France. Ces dernières avaient communiqué leur adresse mail sur des sites de recrutement de pharmaciens ou de préparateurs en pharmacie ("Petites annonces OCP"). Étant donné le grand nombre de réponses pour la région Hauts de France par rapport aux autres régions, les réponses sont biaisées. Cela ne nous a pas empêchés de comparer les résultats des Hauts de France avec ceux des autres régions.

Ces différentes méthodes ont chacune leurs avantages et inconvénients. L'envoi par mail permet d'avoir un lien plus direct avec la pharmacie contrairement à une publication dans un groupe d'un réseau social. Par contre, le mail peut être simplement ouvert par un seul salarié de la pharmacie sans forcément que ce dernier le partage à ses collègues. Il peut également le supprimer rapidement sans y prêter attention. La publication dans un réseau social permet de toucher des milliers de personnes en une seule action, mais à cause du grand nombre de publications par jour sur ces réseaux, le message est vite dissipé et peu de profils s'y arrêtent. De même, Facebook étant un réseau social de détente, certains profils ne souhaitent pas répondre à un sujet aussi sérieux ou en lien avec leur pratique professionnelle en dehors de celle-ci.

La méthode ayant permis d'obtenir le plus de réponses est l'envoi par mail dans les différents groupements pharmaceutiques. L'échantillon obtenu étant de 108, nous pouvons estimer qu'il est représentatif, mais assez infime par rapport à la quantité de professionnels de santé sur le territoire à l'échelle nationale.

Ensuite, nous avons pu constater des limites liées au questionnaire. Le questionnaire comportait 20 questions. Nous avons récolté 108 réponses complètes mais aussi 40 réponses incomplètes que nous n'avons pas pu exploiter. Étant divisée en 3 pages, certains professionnels ont abandonné l'enquête avant même la

fin de cette dernière. La complexité des questions à partir de la deuxième partie a pu jouer en notre défaveur, cependant les premières questions plus simples et rapides sur le statut de chacun a pu en motiver d'autres à se lancer. 29 personnes se sont arrêtées à la première partie, 7 personnes à la deuxième étape, 4 n'ont rempli aucune question.

Le pharmacien a un rôle clé dans la détection et la prévention de la iatrogénie. Ainsi, il doit être capable d'identifier les patients atteints de cirrhose en reconnaissant les médicaments "réflexes" tels que du Lactulose ou un diurétique (Furosémide, Spironolactone), associés sur une prescription. En distinguant ces molécules, il pourra ensuite avoir une vigilance renforcée dans l'analyse de la prescription au moment de la dispensation, afin de proposer au médecin une réévaluation des autres traitements pris par le patient si nécessaire, ou encore adapter sa dispensation de médicaments que le patient peut se procurer sans ordonnance. Les patients cirrhotiques peuvent être suivis par leur médecin traitant, mais aussi par un hépatologue, ce qui peut expliquer une perte d'information. De plus, certains patients sont suivis pour la prise en charge de leur cirrhose ou insuffisance hépatique, uniquement en milieu hospitalier. Le lien ville-hôpital est alors crucial pour le bon accompagnement des patients dans leur prise en charge, d'où la nécessité de faire des conciliations médicamenteuses à l'hôpital. Ainsi, le médecin spécialiste hospitalier dispose du bilan médicamenteux optimisé, comportant l'intégralité des traitements prescrits au patient. Cependant, bien que le pharmacien d'officine soit un correspondant privilégié pour fournir les informations, il ne reçoit jamais d'informations en retour, notamment à propos des diagnostics ou des modifications de prise en charge effectuées. Il faut espérer que le déploiement du dossier médical partagé permettra d'améliorer ce point.

D'autre part, nous pouvons comparer le dépistage de l'insuffisance hépatique avec celui de l'insuffisance rénale (IR). Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est couramment utilisé en clinique pour quantifier précisément la fonction rénale et adapter les posologies médicamenteuses en conséquence. Des formules bien établies, comme celles de CKD-EPI ou MDRD (*Modification of diet in renal disease*), permettent une estimation fiable de la clairance rénale à partir des valeurs de créatininémie. En revanche, l'évaluation de l'insuffisance hépatique repose sur des scores (Child-Pugh, MELD) qui prennent en compte plusieurs paramètres cliniques et biologiques, rendant l'appréciation de la fonction métabolique plus complexe.

Par exemple, une expérimentation en officine de dépistage d'insuffisance rénale aura lieu dans certaines régions (Auvergne Rhône Alpes, Pays de la Loire, Nouvelle Aquitaine et Provence Alpes Côte d'Azur) pour une durée de 3 ans (81). Ce dispositif vise à assurer une prise en charge précoce des patients atteints de cette pathologie, dans le but d'améliorer leur pronostic et d'optimiser leur parcours de soins. Le pharmacien aura pour mission d'identifier les patients éligibles en s'appuyant sur une liste de facteurs de risque définis par la Haute Autorité de Santé, incluant notamment le diabète, l'hypertension artérielle (traitée ou non), les maladies

cardiovasculaires athéromateuses, l'insuffisance cardiaque et l'obésité. Il pourra alors proposer au patient de compléter un questionnaire, suivi, si nécessaire, d'un dépistage reposant sur le dosage de la créatininémie afin d'en déduire le DFG. Le résultat permettra au pharmacien de déterminer si le patient présente un risque potentiel. En cas de suspicion, il pourra l'orienter vers un médecin pour des examens complémentaires afin de confirmer ou d'infirmer le diagnostic. Nous pourrions imaginer dans les prochaines années à venir une méthode similaire pour l'insuffisance hépatique.

A notre connaissance, aucune enquête de ce genre n'a été réalisée en France ou ailleurs. Une enquête a été réalisée auprès de médecins de la région Île-de-France sur le dépistage du carcinome hépatocellulaire chez les patients atteints de cirrhose non compliquée (82). Cette étude révèle que la prise en charge de cette maladie en médecine de ville demeure insuffisante, l'évaluation de la fonction hépatique et l'utilisation de la classification de Child-Pugh sont peu courantes. Plusieurs facteurs expliquent ces insuffisances : un accès limité à la formation continue, une diffusion insuffisante des recommandations officielles et une charge de travail croissante. Selon les scientifiques responsables de cette enquête, il serait pertinent de renforcer la diffusion des bonnes pratiques par des alertes numériques, des publications accessibles aux généralistes et leur intégration dans les logiciels médicaux.

A travers notre étude, nous avons mis en évidence que le pharmacien d'officine et ses collaborateurs ont des connaissances sur la cirrhose insuffisantes ce qui amène à une vigilance insuffisante au comptoir. Il apparaît nécessaire d'approfondir les notions enseignées au sein des facultés de pharmacie, notamment autour de la décision partagée d'adaptation des doses en fonction des classes pharmacologiques prescrites à un patient cirrhotique. Malheureusement, pour cela il faudrait que les éléments permettant de procéder à une adaptation des doses soient plus personnalisés. En effet, il est possible d'imaginer qu'à l'image de la clairance rénale, la clairance hépatique soit différente entre les hommes et les femmes, en fonction de l'âge ou encore en fonction des ethnies. Les scores hépatiques prédisent la survie des patients, mais n'ont pas pour finalité de définir précisément la fonction hépatique. Pourtant, ce sont ces scores qui sont parfois cités dans les RCP des médicaments, mais ces derniers sont bien souvent évasifs dans la conduite à tenir, avec des mentions comme "doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique", sans préciser la proportion d'adaptation de posologie.

Afin d'améliorer la prise en charge des patients cirrhotiques au comptoir, nous pourrions proposer aux pharmaciens d'officine et aux médecins prescripteurs l'utilisation du site "RxCirrhose". C'est un site internet qui propose des fiches synthétiques sur l'usage des médicaments en cas d'insuffisance hépatique, selon les trois stades de la classification de Child-Pugh. Les recommandations reposent sur

une analyse approfondie de la littérature scientifique ainsi que sur l'avis d'experts. L'objectif est d'offrir aux professionnels de santé un outil de référence supplémentaire pour optimiser la prise en charge médicamenteuse des patients cirrhotiques. Il constitue une ressource facilement accessible en français. Son organisation par classes médicamenteuses et modes d'action facilite sa consultation. Toutefois, il est pertinent d'adopter un regard critique, car tous les médicaments n'y sont pas nécessairement référencés. Il conviendrait d'associer ces recherches à la consultation de diverses sources : DDI-predictor, Livertox® ou encore Thériaque.

Il est nécessaire de faciliter l'identification des patients atteints de cirrhose en rendant plus accessible les données cliniques et biologiques via l'accès au DMP. L'approfondissement des connaissances sur les insuffisances hépatiques pendant les études nous paraît pertinent au vu des réponses données dans ce questionnaire, notamment du faible niveau de confiance des professionnels officinaux lorsqu'ils prennent en charge un patient cirrhotique au comptoir, en abordant des cas pratiques, des ordonnances types à la faculté. Enfin, la sensibilisation doit être faite auprès des professionnels de santé sur une réévaluation régulière des patients cirrhotiques ou avec des facteurs de risques de développer une cirrhose. Les interventions en pluridisciplinarité semblent être les plus appropriées pour adapter les posologies des traitements des patients souffrant d'insuffisance hépatique, ceci étant déjà la tendance observée à travers notre étude, mais il semble que le niveau d'alerte est beaucoup plus faible en vie réelle que ce qu'il devrait être. Cependant au-delà de la non identification des patients cirrhotiques par les pharmaciens d'officine, pour aider au mieux les médecins, il faudrait que les pharmaciens disposent de données plus précises, émanant d'études pharmacocinétiques à large échelle, menées par les industriels pharmaceutiques.

CONCLUSION

Le pharmacien a un rôle majeur dans la gestion des médicaments chez un patient atteint de cirrhose. L'étude menée auprès des pharmaciens et préparateurs en pharmacie en France a permis d'admettre des résultats clairs : ils ne se sentent pas à l'aise avec le sujet et estiment qu'ils ne sont pas suffisamment bien formés.

La plupart d'entre eux ont une attitude logique au comptoir. En cas de besoin, ils identifient les sources d'informations pertinentes et sollicitent le prescripteur pour prendre une décision concertée. Cependant, ils ne mettent que trop peu en pratique la réévaluation conjointe des traitements, par défaut d'identification des patients concernés.

Pour améliorer la prise en charge médicamenteuse des patients atteints de cirrhose et limiter le risque iatrogène, plusieurs pistes peuvent être envisagées. Le renforcement de la formation des pharmaciens et des étudiants en pharmacie sur les spécificités de la pharmacocinétique hépatique est essentiel, notamment en intégrant davantage cette thématique dans les cursus universitaires et la formation continue. Le développement d'une meilleure communication interprofessionnelle entre pharmaciens et prescripteurs permettrait d'assurer une surveillance accrue des traitements à risque. Enfin, la réévaluation régulière des médicaments chez les patients atteints d'insuffisance hépatique au sens large, à l'aide d'outils aussi développés que ceux de l'insuffisance rénale par exemple, est indispensable pour une prise en charge optimale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Anatomie de mon foie – AFEF [Internet]. [cité 7 nov 2023]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/anatomie-de-mon-foie/>
2. CHUV [Internet]. [cité 7 nov 2023]. Le foie. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/chirurgie-viscerale/chv-home/patients-et-familles/hepatobiliaire-et-pancreas/ablation-du-foie/le-foie>
3. CHUV [Internet]. [cité 6 déc 2024]. Anatomie et physiologie. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/transplantation/cto-home/patients-et-familles/foie/anatomie-et-physiologie>
4. Chirurgie du Foie | CHL [Internet]. [cité 6 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.chl.lu/fr/dossier/chirurgie-du-foie>
5. Bessaguet F, Desmoulière A. Le foie. Actual Pharm. 1 avr 2021;60(605):57-61.
6. Anatomie du foie - Cancer du foie [Internet]. [cité 7 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-foie/Anatomie-du-foie>
7. Biotransformations [Internet]. [cité 12 janv 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-d-evenir-du-medicament/72-biotransformations>
8. Poupon R. Mécanismes moléculaires de la formation de la bile et des maladies cholestatiques. Bull Académie Natl Médecine. oct 2003;187(7):1261-76.
9. Site CHU [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Albumine (Sang). Disponible sur: https://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_498407/fr/albumine-sang
10. Qu'est-ce que l'hémostase ? [Internet]. CRH. [cité 6 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.hemophilie-crh.fr/les-pathologies/quest-ce-que-lhemostase/>
11. Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse [Internet]. 2014 [cité 29 janv 2024]. Les Dosages sanguins liés aux maladies hépatiques. Disponible sur: <https://www.centre-hepato-biliaire.org/soin-traitement/examens/dosage-sanguin.html>
12. Le métabolisme des glucides, qu'est-ce que c'est ? [Internet]. Diabète & Nutrition. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <https://diabetnutrition.ch/le-metabolisme/le-metabolisme-des-glucides/>
13. Hépatite A [Internet]. 2023 [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Hepatite-A>
14. Hépatite A – AFEF [Internet]. [cité 2 févr 2024]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/hepatite-a/>

15. Hépatite B – AFEF [Internet]. [cité 2 févr 2024]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/hepatite-b/>
16. pharmacies.fr LM des. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 14 mars 2024]. L'hépatite C - Le Moniteur des Pharmacies n° 3501 du 17/02/2024 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3501/l-hepatite-c.html>
17. Hépatite D [Internet]. [cité 14 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d>
18. Hépatite E – AFEF [Internet]. [cité 14 mars 2024]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/hepatite-e/>
19. hépatite auto-immune – AFEF [Internet]. [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/hepatite-auto-immune/>
20. La cholangite biliaire primitive – AFEF [Internet]. [cité 2 sept 2024]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/la-cholangite-biliaire-primitive/>
21. Cholangites sclérosantes primitives – AFEF [Internet]. [cité 8 sept 2024]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/cholangites-sclerosantes-primitives/>
22. Jensenius M, Mørch K, Yaqub S, Halvorsen DS, Reims HM, Bjørk IG, et al. Alveolar echinococcosis. Tidsskr Den Nor Lægeforening [Internet]. 9 sept 2024 [cité 13 sept 2024]; Disponible sur: <https://tidsskriftet.no/en/2024/09/clinical-review/alveolar-echinococcosis>
23. L'échinococcose alvéolaire – AFEF [Internet]. [cité 13 sept 2024]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/lechinococcose-alveolaire/>
24. Porter JL, Rawla P. Hemochromatosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 13 août 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430862/>
25. Hughes DA, Pastores GM. Gaucher Disease. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., éditeurs. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 8 sept 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1269/>
26. Maladie de Gaucher – AFEF [Internet]. [cité 8 sept 2024]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/maladie-de-gaucher/>
27. Maladie de Wilson – AFEF [Internet]. [cité 9 sept 2024]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/maladie-de-wilson/>
28. FMC-HGE [Internet]. [cité 10 sept 2024]. Maladie de Wilson. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2023/maladie-de-wilson/>

29. Immergluck J, Anilkumar AC. Wilson Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 9 sept 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441990/>
30. Cholangiocarcinome – AFEF [Internet]. [cité 2 sept 2024]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/cholangiocarcinome/>
31. Tumeurs hépatiques bénignes – AFEF [Internet]. [cité 11 sept 2024]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/tumeurs-hepatiques-benignes/>
32. Cancer du foie (CHC) – AFEF [Internet]. [cité 13 sept 2024]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/cancer-du-foie-chc/>
33. Syndrome-de-Budd-Chiari (SBC) – AFEF [Internet]. [cité 10 sept 2024]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/syndrome-de-budd-chiari-sbc/>
34. Hitawala AA, Gupta V. Budd-Chiari Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 11 sept 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558941/>
35. Scheen AJ, Luyckx FH, Lefebvre PJ. COMMENT J'EXPLORE... le syndrome métabolique par sa nouvelle définition. Rev Med Liege.
36. Cara G. Stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH) : il n'existe pas un mais deux types de maladie [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2024 [cité 8 avr 2025]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/steatohepatite-associee-a-un-dysfonctionnement-metabolique-mash-il-nexiste-pas-un-mais-deux-types-de-maladie/69669/>
37. Idilman IS, Ozdeniz I, Karcaaltincaba M. Hepatic Steatosis: Etiology, Patterns, and Quantification. Semin Ultrasound CT MRI. 1 déc 2016;37(6):501-10.
38. Stéatose et la stéato-hépatite – AFEF [Internet]. [cité 23 mars 2024]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/steatose-et-la-steato-hepatite/>
39. Bebawi E, Takla M, Leonard J. Stéatose hépatique non alcoolique. CMAJ Can Med Assoc J. 16 oct 2023;195(40):E1388-9.
40. Kim BK, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Kim JK, et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. Liver Int. avr 2010;30(4):546-53.
41. Centre Hépatobiliaire Paul Brousse [Internet]. 2014 [cité 23 mars 2024]. Elastométrie (Fibroscan). Disponible sur: <https://www.centre-hepato-biliaire.org/soin-traitement/examens/elastometrie-fibroscan.html>
42. Cirrhose – AFEF [Internet]. [cité 8 avr 2025]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/cirrhose/>

43. Cirrhose du foie : définition et causes [Internet]. [cité 5 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cirrhose-foie/cirrhose-foie-definition-causes>
44. fs_cirrhose_web.pdf [Internet]. [cité 5 avr 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/fs_cirrhose_web.pdf
45. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 15 déc 2019;100(12):759-70.
46. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 9 oct 2021;398(10308):1359-76.
47. Classification Child-Pugh - RxCirrhose [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://www.rxcirrhose.ca/child-pugh>
48. Joseph A, Samant H. Jaundice. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 13 août 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544252/>
49. L'encéphalopathie hépatique – AFEF [Internet]. [cité 13 août 2024]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/lencephalopathie-hepatique/>
50. FMC-HGE [Internet]. [cité 8 avr 2025]. Ascite non cirrhotique. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/ascite-non-cirrhotique/
51. miseEnPlaceTips_2-1024x512-1.jpg (1024×512) [Internet]. [cité 7 déc 2024]. Disponible sur: https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2023/04/miseEnPlaceTips_2-1024x512-1.jpg
52. ligaturesVarices_2-1024x520-1.jpg (1024×520) [Internet]. [cité 7 déc 2024]. Disponible sur: https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2023/04/ligaturesVarices_2-1024x520-1.jpg
53. Hypertension portale – AFEF [Internet]. [cité 16 août 2024]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/hypertension-portale/>
54. Lebrech D, Moreau R. Hypertension portale : avancées et perspectives. *Gastroentérologie Clin Biol*. 1 août 2009;33(8):799-810.
55. Buyse S, Paugam-Burtz C, Stocco J, Durand F. Adaptation des thérapeutiques médicamenteuses en cas d'insuffisance hépatocellulaire. *Réanimation*. 1 nov 2007;16(7):576-86.
56. Benzodiazépines [Internet]. [cité 1 avr 2025]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines>
57. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 1 avr 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

58. Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez la personne âgée
Le 7 Mars 2011 Observatoire des Médicaments, des Dispositifs Médicaux et de
l'Innovation. - ppt video online télécharger [Internet]. [cité 1 avr 2025]. Disponible
sur: <https://slideplayer.fr/slide/1321639/>
59. Quantitative prediction of drug drug interactions - DDI-Predictor Academic
version [Internet]. [cité 1 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.ddi-predictor.org/>
60. Tartrate de zolpidem : aperçu | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 2 avr 2025].
Disponible sur:
[https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutic
al-science/zolpidem-tartrate](https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutic-al-science/zolpidem-tartrate)
61. Bianchetti G, Dubruc C, Thiercelin JP, Bercoff E, et al. Clinical pharmacokinetics
of zolpidem in various physiological and pathological conditions. In Langtry HD,
Benfield P. Zolpidem: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic
properties and therapeutic potential. *Drugs* 1990; 40(2): 291-313.
62. Hypnotiques en Z - RxCirrhose [Internet]. [cité 19 sept 2024]. Disponible sur:
<https://www.rxcirrhose.ca/articles/fr/hypnotiques-en-z>
63. Le Quan Sang KH, Levacher M, Thalabard JC. Liens métaboliques entre la
codéine et la morphine. *Sci Sports*. 1 août 2005;20(4):218-21.
64. Innaurato G, Simonet ML, Pigué V. Antalgie chez les patients avec une atteinte
hépatique. *Rev Med Suisse*. 24 juin 2015;480:1380-4.
65. Opioïdes - RxCirrhose [Internet]. [cité 2 avr 2025]. Disponible sur:
<https://www.rxcirrhose.ca/articles/fr/opioides>
66. paracetamol_sandoz_1g_qd_chgt_deno__rcp_avis1_ct16894.pdf [Internet]. [cité
3 avr 2025]. Disponible sur:
[https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/paracetamol_sandoz_1g
_qd_chgt_deno__rcp_avis1_ct16894.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/paracetamol_sandoz_1g_qd_chgt_deno__rcp_avis1_ct16894.pdf)
67. Guéniau F, Billaroch J, Bellot P. Dossier de presse Février 2020.
68. Seirafi M, Iten A, Hadengue A. Paracétamol: toxicité hépatique aux doses
thérapeutiques et populations à risque. *Rev Med Suisse*. 17 oct
2007;129:2345-9.
69. Ma J, Björnsson ES, Chalasani N. The Safe Use of Analgesics in Patients with
Cirrhosis: A Narrative Review. *Am J Med*. 1 févr 2024;137(2):99-106.
70. Acétaminophène - RxCirrhose [Internet]. [cité 3 avr 2025]. Disponible sur:
<https://www.rxcirrhose.ca/articles/fr/acetaminophene>
71. Anti-inflammatoires non-stéroïdiens [Internet]. [cité 3 avr 2025]. Disponible sur:
[https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-inflammatoir
es-non-steroidiens](https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-inflammatoires-non-steroidiens)

72. Macrolides - RxCirrhose [Internet]. [cité 24 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.rxcirrhose.ca/articles/fr/macrolides>
73. Fluoroquinolones - RxCirrhose [Internet]. [cité 24 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.rxcirrhose.ca/articles/fr/fluoroquinolones>
74. Statin Use in Patients With Chronic Liver Disease and Cirrhosis: Current Evidence and Future Directions - PMC [Internet]. [cité 27 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC8913022/>
75. L'utilisation des statines chez les patients atteints de cirrhose – Gastroentérologie et hépatologie [Internet]. [cité 7 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.gastroenterologyandhepatology.net/archives/august-2018/the-use-of-statins-in-patients-with-cirrhosis/>
76. Biguanides - RxCirrhose [Internet]. [cité 4 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.rxcirrhose.ca/articles/fr/biguanides>
77. Sulfonylurées - RxCirrhose [Internet]. [cité 4 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.rxcirrhose.ca/articles/fr/sulfonylurees>
78. Analogue de la méglitinide (répaglinide) - RxCirrhose [Internet]. [cité 4 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.rxcirrhose.ca/articles/fr/analogue-de-la-meglitinide-repaglinide>
79. Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) - RxCirrhose [Internet]. [cité 4 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.rxcirrhose.ca/articles/fr/inhibiteurs-de-la-dipeptidyl-peptidase-4-dpp4>
80. Inhibiteurs du sodium-glucose co-transporteur 2 - RxCirrhose [Internet]. [cité 4 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.rxcirrhose.ca/articles/fr/inhibiteurs-du-sodium-glucose-co-transporteur-2>
81. Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. [cité 10 mars 2025]. Expérimenter le dépistage de l'insuffisance rénale à l'officine. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/services/evenements/experimenter-le-depistage-de-linsuffisance-renale-lofficine>
82. Jiar N, Slama JL, Ganne-Carrié N. Dépistage du carcinome hépatocellulaire chez les patients atteints de cirrhose non compliquée en médecine libérale : enquête de pratiques auprès des médecins généralistes de 3 communes de Seine-Saint-Denis. Bull Cancer (Paris). 1 juill 2017;104(7):618-24.
83. Le dépistage de l'hépatite B [Internet]. [cité 2 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.hepb.org/languages/french/blood-test/>

ANNEXES

Annexe 1 : Métabolisation des principes actifs par les cytochromes P450 et Pgp, inhibiteurs et inducteurs enzymatiques

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES, CYTOCHROMES P450 ET P-GLYCOPROTEINE (Pgp)

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp	
acénocoumarol	■									étravirine											pérampanel									
acide méfénamique										everolimus											phénobarbital									
acide valproïque				■						felbamate											phenprocoumone									
agomelatine										féoldipine											phénytoïne									
alfentanil										fentanyl											pioglitazone									
alprazolam										fexofénadine											piroxicam									
amiodarone										finastéride											posaconazole									
amitriptyline										flécaïnide											prasugrel									
amlodipine										flouxétine											prednisolone									
apixaban										flurbiprofène											primidone									
aripiprazole										fluvastatine											proguanil									
artéméter										fluvoxamine											prométhazine									
atazanavir										galantamine											propafénone									
atoroxétine										géfitinib											propofol									
atorvastatine										gestodène											propranolol									
bisoprolol										glibendamide											quétiapine									
bortézomib										glicazide											quinidine									
bosentan										glimépiride											quinine									
bromocriptine										granisétron											ranitidine									
buprénorphine										grazoprévir											rabéprazole									
bupropion										halopéridol											réboxétine									
caféine										hydrocodone											répaglinide									
cannabidiol										ibuprofène											rifabutine									
carbamazépine										ifosfamide											ripivirine									
carvédilol										imatinib											rispéridone									
célécoxib										imipramine											ritonavir									
celiprolol										irbésartan											rivaroxaban									
chlorphéniramine										isradipine											saquinavir									
ciclosporine										itraconazole											saxagliptine									
citalopram										kétoconazole											sertraline									
clarithromycine										lansoprazole											sildénafil									
clobazam										ledipasvir											simvastatine									
clomipramine										letrozole											siponimod									
clonazépam										lévomépromazine											sirolimus									
clopidogrel	■	■								lidocaine											sofosbuvir									
clozapine										lopéramide											sorafénib									
cobisistat										lopinavir											sufentanil									
codéine										loratadine											sulfaméthoxazole									
colchicine										losartan											sunitinib									
cortisol										luméfántrine											tacrolimus									
cyclophosphamide										maraviroc											tadalafil									
dabigatran										médroxyprogestérone											tamoxifène									
daclatasvir										méfloquine											tamsulosine									
darunavir										méloxican											ténoxicam									
dasaténib										méthadone											terbinafine									
désogestrel										méthyprednisolone											testostérone									
dexaméthasone										metoclopramide											THC									
dextrométhorphane										métoprolol											théophylline									
diazépam										miansérine											ticagrelor									
diclofénac										midazolam											timolol									
dienogest										mifépristone (RU486)											tizanidine									
digoxine										mirtazapine											tolbutamide									
dihydrocodéine										moclobémide											toltérodine									
diltiazem										modafinil											torasémide									
diphénhydramine										montéloukast											tramadol									
docétaxel										naproxène											trazodone									
dolutegravir										natéglidine											triazolam									
donépézil										nébivolol											triméthoprim									
dronédarone										névirapine											trimipramine									
duloxétine										nifédipine											tipranavir (avec ritonavir)									
dutastéride										nilotinib											tropisétron									
ecstasy (MDMA)										nimodipine											vardénafil									
edoxaban										noréthistérone											velpatasvir									
efavirenz										nortriptyline											venlafaxine									
elvitégravir										olanzapine											vérapamil									
enzalutamide										oméprazole											vinblastine									
ergotamine										ondansétron											vincristine									
erlotinib										oxybutynine											voriconazole									
érythromycine										oxycodone											warfarine									
ésoméprazole										paclitaxel											zolmitriptan									
éthanol										pantoprazole											zopiclone									
éthinyloestradiol										paracétamol											zuclopenthixol									
éthosuximide										paroxétine																				
étoposide																														

■ majeure ■ mineure □ métabolite actif

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		
acide fusidique										erythromycine											modafinil									
acide valproïque										ésoméprazole											natéglidine									
amidaron										éthinyloestradiol											nifédipine									
atazanavir										étravirine											nilotinib									
bupropion										everolimus											nitrendipine									
cannabidiol										felbamate											norfloxacine									
carvedilol										flécaïnide											oméprazole									
célécoxib										fluconazole											oxcarbazépine									
chardon marie (silibinine)										fluoxétine											paroxétine									
chloroquine										fluvastatine											posaconazole									
chlorpromazine										fluvoxamine											prasugrel									
ciclosporine										géfítinib											prométhazine									
ciprofloxacine										gemfibrozil											propafénone									
citalopram										gestodène											quétiapine									
clarithromycine										grapefruit, orange de Séville											quinidine									
clobazam										grazoprévir											réglisse									
clomipramine										halopéridol											rilpivirine									
clopidogrel										imatinib											rispéridone									
cobisistat										irbésartan											ritonavir									
curcuma										isoniazide											roxithromycine									
daclatasvir										itraconazole											saquinavir									
darunavir										kétoconazole											sertraline									
dasatinib										lansoprazole											sorafénib									
désogestrel										ledipasvir											sulphaméthoxazole									
diltiazem										lévomépromazine											terbinafine									
diphényhydramine										lopinavir											tipranavir (avec ritonavir)									
disulfirame										losartan											topiramate									
doxycycline										luméfántrine											triméthoprim									
dronédarone										méthadone											vélpatasvir									
duloxétine										métoclopramide											venlafaxine									
ecstasy										métronidazole											vérapamil									
efavirenz										miconazole											voriconazole									
erlotinib										moclobémide																				

Tableau 2. Inhibiteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

inhibiteur puissant ■

inhibiteur modéré ■

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		
bosentan										ifosfamide											pérampanel									
carbamazépine										isoniazide											phénobarbital									
cyclophosphamide										lansoprazole											phénytoïne									
dexaméthasone										légumes (chou, brocoli)											primidone									
efavirenz										métamizole											rifabutine									
elvitégravir										millepertuis											rifampicine									
enzalutamide										modafinil											ritonavir									
éthanol										névirapine											tabac (goudrons)									
étravirine										oméprazole											vinblastine									
felbamate										oxcarbazépine																				

Tableau 3. Inducteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

inducteur puissant ■

inducteur modéré ■

Inhibition

Cytochromes : L'impact dépend de : **a)** l'importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance totale; **b)** présence ou non de métabolites actifs et **c)** concentrations d'inhibiteur. A l'arrêt du traitement inhibiteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (4 demi-vies). *Exemples* : l'amidaron inhibe fortement l'activité du CYP2C9; associée à l'acécoumarol, substrat du CYP2C9, elle en ralentira l'élimination, d'où un risque d'hémorragie justifiant une adaptation posologique et un suivi INR rapproché. La **fluoxétine** inhibe fortement l'activité du CYP2D6; associée à la **codéine**, elle peut en abolir l'efficacité (! signifie que la codéine génère un métabolite actif, la morphine).

P-glycoprotéine : L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la puissance de l'inhibiteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inhibiteur (4 demi-vies). *Exemple* : la **ciclosporine** inhibe fortement l'activité de la Pgp. Associée au **rivaroxaban**, substrat de la Pgp, elle entraînera une augmentation de sa biodisponibilité.

Induction

Cytochromes : L'impact dépend de : **a)** importance relative de la voie d'élimination induite par rapport à la clairance totale; **b)** présence ou non de métabolites actifs et **c)** concentrations d'inducteur. A l'arrêt du traitement inducteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). *Exemple* : Le **millepertuis** induit progressivement et puissamment l'activité du CYP3A4. Il accélérera fortement l'élimination de l'**éthinyloestradiol**, substrat majeur du CYP3A4, et l'effet contraceptif ne sera plus assuré; il faudra donc prévoir un autre mode de contraception.

P-glycoprotéine : L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et la puissance de l'inducteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inducteur (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). *Exemple* : la **rifampicine** induit fortement l'activité de la Pgp. Associée au **rivaroxaban**, substrat de la Pgp, elle entraînera une diminution de sa biodisponibilité.

Des tableaux dynamiques régulièrement mis à jour et comprenant davantage de molécules sont accessibles sur le site www.pharmacoclin.ch, rubrique Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance > outils > carte dynamique des interactions médicamenteuses et CYP

Centre d'informations thérapeutique et de pharmacovigilance

Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires, 1211 Genève 14

Tél. 022 372 99 32 - Fax 022 372 99 45 - www.pharmacoclin.ch - Copyright SPTC - Genève, mars 2020

Annexe 2 : Traitements associés à chaque pathologie hépatique

Pathologie	Traitements médicamenteux ou chirurgicaux
Hépatite B	Il existe des traitements antiviraux ciblant la particule virale du VHB. La bithérapie Ténofovir/Entécavir est recommandée. Certains immunomodulateurs peuvent être utilisés tels que l'interféron alpha et l'interféron pégylé (15,83).
Hépatite C	Le traitement repose sur l'association de plusieurs antiviraux : Sofosbuvir/Velpatasvir durant 12 semaines ou Glécaprèvir/pibrentasvir durant 8 semaines. Les effets indésirables sont peu nombreux mais le risque d'interactions médicamenteuses nécessite une vérification des traitements en cours et une mise en garde vis-à-vis de certains aliments à proscrire durant le traitement (millepertuis, pamplemousse, orange sanguine) (16).
Hépatite D	Le traitement est l'utilisation de l'interféron alpha pégylé, et dure au moins 48 semaines malgré un faible taux de réponse et un ralentissement de la progression de l'atteinte hépatique. Le bulévirtide est l'un des nouveaux traitements prometteurs contre l'hépatite D (17).
Hépatite E	Le traitement est la Ribavirine, seule molécule utilisée chez l'Homme avec succès pour les affections chroniques du virus (18).
Hépatite auto-immune	Lorsque le traitement médicamenteux est nécessaire, les corticostéroïdes, telle que la prednisolone, sont utilisés seuls ou en association avec l'azathioprine (seule ou associée) en traitement d'entretien, un immunosuppresseur analogue des purines qui se transforme en 6-mercaptopurine. Grâce à ces médicaments, l'évolution vers la cirrhose est retardée (19).
CBP	Le traitement de référence est l'acide ursodésoxycholique (Delursan®, Ursolvan®, Cholorso®, Ursofalk®). Il agit comme un acide biliaire naturel et peut améliorer la fonction hépatique tout en retardant la progression de la fibrose hépatique. L'objectif de ce traitement est de ramener les niveaux de phosphatases alcalines (PAL) à des valeurs proches de la normale. La combinaison de bézafibrate (Béfizal®), un médicament qui réduit le cholestérol, avec l'acide ursodésoxycholique, est en cours d'évaluation dans des essais cliniques et montre des résultats prometteurs pour les patients atteints de CBP.
CSP	Le seul médicament actuellement utilisé est l'acide ursodésoxycholique, qui stimule la production de bile et possède des propriétés anti-inflammatoires et protectrices des cellules biliaires. A une dose de 15 à 20 mg/kg par jour, il améliore les tests hépatiques, bien que son efficacité soit moindre comparée à celle observée dans la CBP. L'intervention endoscopique consiste à dilater les rétrécissements biliaires à l'aide d'un ballonnet ou par la pose temporaire d'un stent. Cette procédure est techniquement complexe et comporte des risques de complications, d'autant plus que les sténoses sont souvent multiples et que certaines zones comme les voies biliaires intra-hépatiques ne sont pas accessibles par cette méthode. Les décisions de traitement sont donc prises en concertation pluridisciplinaire. Enfin, la transplantation hépatique ne concerne qu'une minorité de patients. Elle est indiquée dans les cas graves (ictère prolongé, ascite, infections biliaires répétées ou cancer biliaire). La survie après transplantation hépatique est jugée favorable avec un taux supérieur à 70-80%. Bien que la récurrence de la CSP sur le greffon se produise dans

	<p>environ 20% des cas après 5 ans, elle n'est pas une cause majeure de décès ou de nouvelle transplantation. Il est conseillé de réaliser chaque année une imagerie du foie et des voies biliaires (échographie ou IRM). En cas d'association avec une MICI, une coloscopie avec biopsies systématiques doit également être effectuée pour dépister d'éventuelles anomalies précancéreuses (dysplasie) (21).</p>
Echinococcose alvéolaire	<p>Un traitement prolongé par Albendazole (Eskazole®, Zenten®), un médicament parasitostatique capable de « neutraliser » le parasite, permet de stabiliser la lésion parasitaire dans la grande majorité des cas. Pour un poids corporel inférieur à 80 kg, la dose recommandée est de 400 mg deux fois par jour, et pour un poids supérieur à 80 kg, elle est de 600 mg deux fois par jour.</p> <p>En cas de complications évolutives, telles qu'une obstruction biliaire ou un abcès au centre du tissu parasitaire, pouvant entraîner des infections sévères, les techniques de chirurgie palliative ont été remplacées par des méthodes plus modernes qui incluent l'endoscopie biliaire interventionnelle, permettant de poser des prothèses pour améliorer l'écoulement de la bile, et la radiologie interventionnelle, qui permet le drainage des voies biliaires dilatées.</p>
Hémochromatose	<p>Le traitement est la phlébotomie. En retirant les globules rouges, principal mobilisateurs du fer dans l'organisme, la toxicité ferreuse peut être minimisée. Elle est généralement effectuée une ou deux fois par semaine. Une fois les taux normalisés, une phlébotomie à vie est nécessaire (trois à quatre fois par an). Le taux de ferritine recherché doit être inférieur à 50 µg/L. L'élimination du fer par phlébotomie améliore la sensibilité à l'insuline, la pigmentation cutanée et la fatigue. Cependant, la cirrhose, l'hypogonadisme et l'arthropathie restent inchangés. L'alcool doit être proscrit dans cette pathologie, car il accélère la toxicité hépatique et pancréatique.</p> <p>Si l'hémochromatose est détectée tôt, le traitement prévient le dysfonctionnement des organes cibles et la mortalité ou la morbidité qui y est associée est faible. Les patients vivent rarement plus de deux ans après le diagnostic en cas de lésions graves des organes cibles. L'érythropoïétine, en association avec la phlébotomie, est parfois administrée pour maintenir la concentration en hémoglobine tout en forçant la mobilisation du fer. Bien que la chélation ne soit pas aussi efficace dans l'hémochromatose héréditaire, elle est plus bénéfique dans l'hémochromatose érythropoïétique, où la phlébotomie n'est généralement pas une option. La déféroxamine est un agent chélateur du fer par voie intraveineuse. La déféripnone et le déférasirox sont des chélateurs du fer par voie orale. Ils sont tous équivalents en termes d'efficacité dans la mobilisation et l'excrétion du fer.</p>
Maladie de Gaucher	<p>Le traitement substitutif par enzyme (imiglucerase - Cerezyme® ; velaglucerase alfa - VPRIV® ; taliglucerase alfa - Elelyso®) est utilisé pour les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Il consiste à administrer une enzyme similaire à la glucocérébrosidase par voie intraveineuse, afin de restaurer un niveau enzymatique suffisant et réduire l'accumulation de la substance dans les cellules. Ce traitement à vie est administré toutes les 2 semaines et a significativement amélioré la condition des patients. Il est également proposé aux enfants et adolescents atteints de la forme de type 3 à condition qu'ils ne présentent pas de manifestations neurologiques graves et irréversibles (26).</p> <p>Lorsque l'imiglucerase ne peut pas être utilisée ou qu'elle est contre indiquée, un traitement alternatif par voie orale est disponible :</p> <ul style="list-style-type: none"> • miglustat : il entraîne une diminution significative du volume du foie et de la rate après 6 à 18 mois avec une amélioration clinique constatée sur 24 mois,

	<p>l'atteinte osseuse et les valeurs des plaquettes et de l'hémoglobine restent stables, mais présente comme effet indésirable une perte de poids.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● éliglustat : c'est un inhibiteur alternatif de la glucosylcéramide synthétase, induisant un maintien des valeurs hématologiques ainsi qu'une amélioration squelettique, avec moins d'effets indésirables rapportés <p>Les personnes atteintes de type 2 ne sont pas susceptibles de répondre à ce traitement par voie orale, peut-être parce que la neuropathologie sous-jacente est la mort cellulaire plutôt que le stockage lysosomal de glucosylcéramide, et la barrière hémato-encéphalique empêche l'accès du médicament au cerveau.</p> <p>D'autres traitements peuvent être nécessaires pour gérer les complications spécifiques de la maladie, comme les transfusions sanguines ou le traitement des atteintes osseuses. Dans des cas rares et sévères (notamment de type 3), une greffe de moelle osseuse peut être envisagée (25).</p>
Maladie de Wilson	<p>Concernant le traitement, un régime alimentaire est conseillé avec des apports en cuivre restreints. Les crustacés, fruits secs, abats, chocolat noir, noix et champignons ne doivent pas être consommés en quantité importante. Le régime n'est pas efficace à lui seul et un traitement doit être entrepris simultanément. Ce traitement est surtout basé sur l'utilisation de chélateurs du cuivre : des agents détoxifiants qui, en se combinant avec le cuivre, augmentent son excrétion urinaire et/ou diminuent son absorption intestinale. La D-Penicillamine (Trolovol®) est le traitement standard de référence. La Trientine (triethylene tetramine dihydrochloride - Cufence®, Cuprior®) qui présente aussi des propriétés absorbantes du cuivre est une bonne alternative en cas d'effet secondaire du Trolovol®. Le Zinc (Wilzin®) qui diminue l'absorption du cuivre et augmente son élimination dans les selles peut être aussi utilisé surtout chez les patients peu ou pas symptomatiques (par exemple après un dépistage familial). Le suivi des patients atteints de maladie de Wilson doit être très rigoureux, en particulier au début du traitement. Le traitement ne doit jamais être interrompu. Une rupture du traitement peut entraîner une aggravation de la fonction hépatique et de l'état neurologique qui peuvent être très rapides et sévères. A noter que la D-pénicillamine peut être utilisée pendant la grossesse et ne présente aucun risque pour le fœtus.</p> <p>La transplantation hépatique est indiquée pour les formes fulminantes aiguës et les formes hépatiques qui continuent de se détériorer malgré un traitement médical approprié, notamment en cas de cirrhose décompensée. La survie des patients greffés est excellente, et la maladie ne réapparaît pas après la transplantation (29).</p>
Cholangiocarcinome	<p>Actuellement, le traitement curatif du cholangiocarcinome repose sur la chirurgie. Elle permet de retirer la lésion cancéreuse avec des marges suffisantes pour minimiser le risque de laisser des cellules cancéreuses. Cette intervention varie en fonction de la localisation du cancer. Elle peut nécessiter l'ablation d'une partie du foie si la tumeur s'y trouve, ou d'une partie du pancréas si la tumeur est située dans la partie inférieure de la voie biliaire principale près du pancréas. Dans certains cas spécifiques, une transplantation du foie peut également être proposée au patient.</p> <p>Une chimiothérapie peut être envisagée après la chirurgie, en fonction du stade de la tumeur et de l'état général du patient. Parfois la chirurgie peut ne pas être envisageable en raison de la localisation ou de l'envahissement des organes voisins, une chimiothérapie exclusive peut être proposée. Pour traiter l'ictère, le drainage de la bile peut être effectué par voie endoscopique en plaçant une prothèse au travers de la zone tumorale pour atteindre facilement le duodénum (30).</p>

Cancer du foie	<p>Les trois principaux traitements curatifs du cancer du foie sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Résection hépatique : Cette chirurgie consiste à retirer la partie du foie où la tumeur est située ● Greffe de foie (transplantation hépatique) : Ce traitement est recommandé lorsque le foie ne fonctionne plus normalement. En remplaçant le foie malade par un foie sain d'un donneur décédé, nous traitons à la fois le cancer et la maladie hépatique chronique. La principale limitation est la pénurie de greffons, nécessitant une sélection rigoureuse des patients, notamment en fonction du risque de récurrence tumorale post-greffe. ● Radiofréquence : Cette méthode destructrice par chaleur est une alternative à la chirurgie pour les patients non opérables, en fonction de la taille et de la localisation de la tumeur. <p>Il existe également des traitements palliatifs, qui visent à prolonger la survie mais ne permettent pas de guérir le cancer. Parmi eux, nous trouvons la chimiothérapie, administrée sous forme de chimio-embolisation ou de thérapie ciblée, qui ralentit le développement du cancer lorsqu'une résection n'est pas possible (32).</p>
SBC	<p>Le traitement du SBC varie en fonction de l'avancée de la maladie :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● les anticoagulants : fluidifient le sang, empêchant la formation de nouveaux caillots susceptibles d'obstruer les veines. ● dilatation d'une veine par angioplastie : une veine rétrécie est dilatée, et une prothèse métallique (stent) est placée pour prévenir la reformation de la sténose. ● le TIPS (Shunt porto-cave par voie jugulaire) : cette technique crée une dérivation entre la veine porte et les veines hépatiques ou la veine cave inférieure, réduisant ainsi la pression sanguine dans le foie. ● la transplantation hépatique : elle est recommandée en cas d'échec de l'angioplastie ou du TIPS, pratiquée en urgence ou de manière programmée selon l'état du patient.

Annexe 3 : Questionnaire réalisé à destination des pharmaciens d'officine, préparateurs en pharmacie, étudiants en pharmacie, apprentis préparateurs en pharmacie en France

Adaptation médicamenteuse chez le patient cirrhotique

Bonjour, je suis Anthony Rouseré, étudiant en 6e année de pharmacie d'officine. Dans le cadre de ma thèse, je réalise un questionnaire sur le lien entre la métabolisation des médicaments et la cirrhose.

Ce questionnaire confidentiel ne vous prendra que **5 minutes**, il permet de recueillir les connaissances générales et les pratiques professionnelles au comptoir en officine.

Les réponses sont anonymes et me permettront d'élaborer des pistes d'amélioration quant au niveau de formation et d'information des professionnels de santé en pharmacie sur ce sujet. Pour assurer une sécurité optimale, vos réponses ne seront pas conservées au-delà de la soutenance de thèse.

Merci d'avance pour vos réponses !

Il y a 20 questions dans ce questionnaire.

Informations générales

Quel est votre statut ? *

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Pharmacien titulaire
- Pharmacien adjoint
- Préparateur en pharmacie
- Étudiant en pharmacie
- Apprenti préparateur en pharmacie

Depuis combien d'années exercez-vous au comptoir ?

*

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Moins de 1 an
- De 2 à 5 ans
- De 6 à 10 ans
- De 11 à 15 ans
- De 16 à 20 ans
- Plus de 21 ans

Dans quelle région Française exercez-vous ? *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Auvergne Rhône-Alpes
- Bourgogne-Franche-Comté
- Bretagne
- Centre-Val de Loire
- Corse
- Grand Est
- Guadeloupe
- Guyane
- Hauts-de-France
- Île-de-France
- La Réunion
- Martinique

- Mayotte
- Normandie
- Nouvelle-Aquitaine
- Occitanie
- Pays de la Loire
- Provence-Alpes-Côte d'Azur

Dans quel type d'officine travaillez-vous ? *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Zone rurale
- Zone semi-rurale (quelques autres pharmacies dans le périmètre)
- Zone urbaine (nombreuses pharmacies dans le périmètre)
- Centre commercial

Connaissances générales sur la cirrhose et la métabolisation des médicaments

De quelle manière avez-vous entendu parler du lien entre cirrhose et médicaments ? *

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- En formation initiale (université ou école)
- En formation continue
- J'ai cherché des informations par moi-même
- Je n'en ai jamais entendu parler

Si vous en avez entendu parler, estimez-vous que le niveau d'information reçu était :

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Trop détaillé
- Adapté
- Insuffisant
- Très insuffisant

Dans quelle mesure estimez-vous que la cirrhose affecte la métabolisation des médicaments ? *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Très fortement
- Modérément
- Faiblement
- Pas du tout
- Cela dépend du stade de la cirrhose

Quels mécanismes principaux sous-tendent les modifications de la métabolisation chez un patient cirrhotique ? *

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Altération du flux sanguin hépatique
- Diminution de synthèse des enzymes hépatiques (CYP450)
- Augmentation du volume de distribution des médicaments hydrosolubles
- Diminution de la liaison aux protéines plasmatiques
- Je ne sais pas

Quels sont les principaux risques iatrogènes liés à l'utilisation de médicaments chez les patients cirrhotiques ? *

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Hépatotoxicité
- Saignements
- Encéphalopathie hépatique
- Accumulation toxique des médicaments
- Je ne sais pas

Quels médicaments nécessitent une adaptation posologique chez les patients atteints de cirrhose ? *

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Paracétamol
- Benzodiazépines
- Statines
- Antiépileptiques (phénobarbital, phénytoïne, acide valproïque)
- Antibiotiques (aminosides, quinolones)
- Antiviraux (aciclovir, ganciclovir)

Citer une famille de médicaments à éviter en cas de cirrhose décompensée : *

Veillez écrire votre réponse ici :

Pratiques professionnelles

Au comptoir, à quelle fréquence prenez-vous en charge des patients cirrhotiques ? *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Très souvent
- Souvent
- Rarement
- Jamais

Lorsque vous conseillez un patient cirrhotique, adaptez-vous les doses de médicaments si cela est approprié ? *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui tout le temps
- Souvent
- Rarement
- Jamais

Sur une échelle de 1 à 5, comment évaluez-vous votre niveau de confort avec la gestion des médicaments chez les patients cirrhotiques ? (1=pas du tout à l'aise / 5=très à l'aise) *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

Lorsqu'un doute concernant la prescription de médicaments se présente chez un patient cirrhotique (nécessité d'arrêter/adapter un traitement), quelle démarche adoptez-vous ? *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Je contacte directement le prescripteur afin d'en discuter
- Je m'appuie d'abord sur les bases de données ou recommandations avant de contacter le prescripteur si besoin
- Je ne prends pas directement contact avec le prescripteur, mais informe le patient pour qu'il consulte à nouveau son médecin ou informe moi-même le médecin sans urgence via une communication sécurisée
- J'adapte moi-même la posologie du médicament sans contacter le prescripteur

Pensez-vous être suffisamment formé(e) pendant les études sur l'usage des médicaments dans les maladies hépatiques ? *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Totalement
- Plutôt oui
- Moyennement
- Plutôt non
- Pas du tout

Avez-vous déjà suivi une formation spécifique sur la prise en charge des patients atteints de pathologies hépatiques, dont la cirrhose ? *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

Un patient cirrhotique par alcoolisation chronique se présente avec une ordonnance incluant 3 grammes de paracétamol par jour. Que faites-vous ? *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Vous délivrez la prescription sans modification
- Vous suggérez de réduire la dose de paracétamol
- Vous ne délivrez pas et contactez le prescripteur pour discuter de l'ordonnance

Un patient souffrant de cirrhose chronique avancée (Child-Pugh B ou C) est sous traitement avec une statine pour l'hypercholestérolémie. Que faites-vous ? *

*

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Vous lui dites d'arrêter la statine et de revoir avec son médecin
- Vous lui dites de diminuer la dose et de revoir avec son médecin
- Vous ne changez rien
- Vous contactez le médecin prescripteur et discutez immédiatement de la conduite à tenir
- Vous demandez au patient s'il ressent des effets indésirables. Si oui, vous appelez le médecin prescripteur
- Vous demandez au patient de ramener son dernier bilan lipidique. Si les valeurs n'ont pas atteint les cibles, vous ne changez rien

Dans votre pratique professionnelle, vous arrive-t-il/est-il déjà arrivé d'intervenir pour une modification de traitement chez un patient cirrhotique ? *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui régulièrement
- Oui rarement
- Oui très rarement
- Jamais

Merci pour votre participation !

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : ROUSERÉ
Prénom : Anthony

Titre de la thèse : Insuffisance hépatique et médicaments : quel impact sur la métabolisation et le risque iatrogène ? Revue de la littérature et état des lieux de la connaissance de l'équipe officinale

Mots clés : Métabolisation, cirrhose, cytochrome, pharmacocinétique, hépatotoxicité, enquête officinale, iatrogénie, adaptation posologique

Résumé : Le foie, organe central de détoxification, joue un rôle important dans la métabolisation des médicaments. L'insuffisance hépatique peut être la conséquence de nombreuses atteintes virales, métaboliques, toxiques ou encore oncologiques entre autres. Les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques dans les pathologies hépatiques peuvent entraîner une iatrogénie médicamenteuse. L'objectif de cette thèse est d'évaluer les connaissances des équipes officinales sur l'impact de la cirrhose sur la métabolisation des médicaments, les pratiques professionnelles au comptoir et leur niveau de discernement sur le sujet. Pour cela, une enquête électronique a été menée auprès d'officines en France. Sur les 108 professionnels officinaux (pharmaciens, préparateurs en pharmacie, étudiants en pharmacie et apprentis préparateurs) ayant répondu, 67,6% trouvent que le niveau d'information reçu sur le lien entre cirrhose et médicaments est insuffisant voire très insuffisant. La prise en charge au comptoir de patients atteints de cirrhose ne se fait que rarement (81,5%) voire jamais (13,9%). La plupart de ces professionnels de santé ont du mal à identifier les patients cirrhotiques au comptoir. Ils ne se sentent pas à l'aise avec ce sujet (76,9%). La toxicité hépatique du paracétamol et des AINS est ancrée dans les pratiques professionnelles. Le réflexe de communication auprès des médecins prescripteurs est plutôt positif mais trop peu mis en œuvre. Au total, la formation des pharmaciens et préparateurs sur le risque iatrogène dans les maladies hépatiques est clairement insuffisante; les outils mis à disposition pour proposer des adaptations posologiques sont encore trop imprécis; en pratique, la communication inter-professionnelle, même si elle existe, présente encore de nombreux axes d'amélioration entre pharmaciens et prescripteurs.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Nicolas SIMON, Professeur des Universités - Praticien hospitalier, CHU de Lille - Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Madame le Docteur Héloïse HENRY, Maître de Conférences des Universités - Praticien hospitalier, CHU de Lille - Université de Lille

Membres extérieurs :

Madame le Docteur Line Carolle NTANDJA WANDJI, Gastro-entérologue et hépatologue, CHU de Lille

Madame le Docteur Stéphanie CHARLET, Pharmacien adjoint, Nieppe