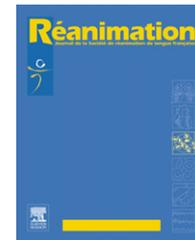




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



MISE AU POINT

Adaptation des thérapeutiques médicamenteuses en cas d'insuffisance hépatocellulaire

Drugs adaptation in liver failure

S. Buyse^a, C. Paugam-Burtz^b, J. Stocco^c, F. Durand^{a,*}

^a Service d'hépatologie, unité de réanimation hépatodigestive, hôpital Beaujon, 100, boulevard du Général-Leclerc, 92100 Clichy, France

^b Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, hôpital Beaujon, 100, boulevard du Général-Leclerc, 92100 Clichy, France

^c Service de pharmacie, hôpital Beaujon, 100, boulevard du Général-Leclerc, 92100 Clichy, France

Disponible sur Internet le 2 octobre 2007

MOTS CLÉS

Insuffisance hépatocellulaire ; Pharmacocinétique ; Adaptation thérapeutique ; Effets indésirables des médicaments

KEYWORDS

Liver failure; Pharmacokinetics; Drugs adaptation; Adverse side-effects

Résumé Le foie joue un rôle central dans le métabolisme des médicaments. Aussi, l'insuffisance hépatocellulaire s'accompagne de conséquences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, dont la variabilité interindividuelle est grande. À ce jour, il n'existe aucun score d'évaluation de la défaillance hépatique pouvant être corrélé à la clairance hépatique des médicaments. En cas d'insuffisance hépatocellulaire, une grande prudence s'impose dans le maniement des thérapeutiques et la surveillance de l'intensité et la durée de leurs effets, notamment si elles font l'objet de réinjections multiples ou d'une administration continue. Une cirrhose Child-Pugh B ou C, une créatininémie élevée, un sepsis évolutif et l'existence d'une élévation des transaminases sont des facteurs de risque majeurs de la survenue d'effets secondaires liés à la prescription médicamenteuse en cas d'insuffisance hépatocellulaire en réanimation. Dans cette situation, il convient de proscrire l'utilisation de paracétamol, des AINS et des psychotropes à effet sédatif. En l'absence de règle générale ou d'algorithme pour l'adaptation de la posologie des médicaments en cas d'insuffisance hépatique, il est recommandé de surveiller la pharmacocinétique des médicaments administrés à élimination hépatobiliaire, par l'intermédiaire de dosages sanguins résiduels, après avoir évalué le risque hépatotoxique de l'administration du médicament prescrit, à l'aide du réseau bibliographique Hepatox®.

© 2007 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société de réanimation de langue française.

Summary Metabolic clearance in the liver is the major route for detoxification and elimination of a wide variety of drugs. Therefore, liver dysfunction impairs drugs' pharmacokinetics and pharmacodynamics. For now, there is no clinical or biological score available to correlate liver failure degree with drugs liver clearance. Child-Pugh stage B or C scores in cirrhosis, high serum creatinine level, sepsis as well as cytolysis are major risk factors for adverse side effects occurrence of administered drugs in liver failure. In such cases, acetaminophen, non-steroidal anti-inflammatory drugs and sedative psychotropic drugs are prohibited. In patients with liver failure, drugs prescriptions must be handled with care, looking after their side effects, their

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : francois.durand@bjn.ap-hop-paris.fr (F. Durand).

intensity and their duration, especially in case of multiple injections or drugs' continuous administration. Since algorithms are still missing for drugs adaptation in patients with liver failure, it is strongly recommended to look after drugs pharmacokinetics in critically ill patients with liver dysfunction. In patients with liver failure, evaluation of liver toxicity has to be done before any prescription. It can be done thanks to the French liver toxicity network called Hepatox® and has to be completed by drugs residues screening tests.

© 2007 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société de réanimation de langue française.

Introduction

Le foie exerce un rôle central dans le métabolisme et l'élimination des médicaments. De ce fait, l'insuffisance hépatocellulaire s'accompagne de conséquences pharmacologiques, dont l'intensité varie avec la nature et la gravité de l'hépatopathie sous-jacente. En réanimation, la prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de cirrhose et/ou d'une insuffisance hépatique aiguë nécessite la prise en considération des altérations physiologiques spécifiquement induites par la défaillance hépatique. Dans cette revue, nous rappellerons les principaux éléments physiologiques du métabolisme hépatique des médicaments, avant d'aborder les conséquences pharmacologiques de l'insuffisance hépatocellulaire et les adaptations thérapeutiques qui en découlent.

Métabolisme hépatique des médicaments : rappels physiologiques

En situation physiologique, trois facteurs indépendants interviennent dans la clairance hépatique (Cl_h) des médicaments :

- l'efficacité des systèmes enzymatiques hépatiques ou clairance intrinsèque (Cl_{int}) ;
- le débit sanguin hépatique (Q_h) ; et
- la proportion du médicament non liée aux protéines plasmatiques ou fraction libre (F_l).

La mise en équation de ces facteurs définit la clairance hépatique, dont la formule est la suivante :

$$Cl_h = Q_h \times E_h$$

où E_h , appelé coefficient d'extraction hépatique s'écrit :

$$E_h = Cl_{int} \times F_l / Q_h + Cl_{int} \times F_l$$

Extraction hépatique des médicaments

La phase initiale d'extraction hépatique des médicaments présents dans le flux sanguin périphérique dépend de plusieurs facteurs (Fig. 1).

Effet de premier passage hépatique

Lorsque le médicament a une forte affinité pour l'hépatocyte et les enzymes hépatiques, une fraction de la dose absorbée par voie orale est captée lors du premier passage dans le sang porte, c'est-à-dire avant même

d'atteindre la circulation générale. Lorsque l'extraction est totale ou presque totale, cette substance n'apparaît pas ou presque pas dans la circulation générale. C'est l'effet de premier passage hépatique que la voie d'administration intraveineuse permet de limiter [1,2].

Flux sanguin hépatique

Le foie élimine la totalité du substrat apporté par le flux sanguin hépatique dans le cas des médicaments à haut coefficient d'extraction hépatique [1,2]. L'extraction hépatique et la biodisponibilité (fraction de la dose administrée qui atteint la circulation systémique sous forme inchangée) des médicaments fortement extraits par le foie dépend donc en partie de paramètres hémodynamiques. De ce fait, la clairance hépatique des médicaments est altérée par la modification du flux sanguin hépatique, lors de pathologies cardiaques associées à un bas débit sanguin systémique, par exemple [2].

Fixation protéique

De nombreux médicaments soumis au métabolisme hépatique et/ou à l'élimination hépatobiliaire sont initialement, fortement liés aux protéines plasmatiques. Dans le plasma, les deux principales protéines responsables de la fixation des médicaments sont l'albumine et l' α_1 -glycoprotéine acide (orosomucoïde). Ces deux protéines sont synthétisées par le foie [3,4]. L'albumine, majoritaire, fixe les médicaments acides alors que l'orosomucoïde, moins concentrée dans le plasma, fixe préférentiellement les substances basiques. En cas d'altération des fonctions hépatiques (hypoalbuminémie au cours de la cirrhose) une diminution de la fixation protéique peut être à l'origine d'une augmentation de la fraction libre des médicaments et d'une augmentation du volume de distribution de ces derniers [4].

Coefficient d'extraction hépatique

L'extraction hépatique dépend non seulement de la fixation protéique extracellulaire, mais aussi de la fixation intracellulaire. Après extraction du flux sanguin, les médicaments, anioniques ou cationiques sont fixés par les protéines et organites intracellulaires [2,3]. Cette fixation intracellulaire, à l'origine de gradients de concentration entre foie et sang, est déficitaire en cas d'insuffisance hépatocellulaire [2,3].

Les médicaments à biotransformation hépatique peuvent être classés, selon leur coefficient d'extraction hépatique et leur fraction libre en situation normale, ce qui permet de prévoir l'influence des maladies du foie sur leur pharmacocinétique. Ils peuvent ainsi être répartis en deux groupes :

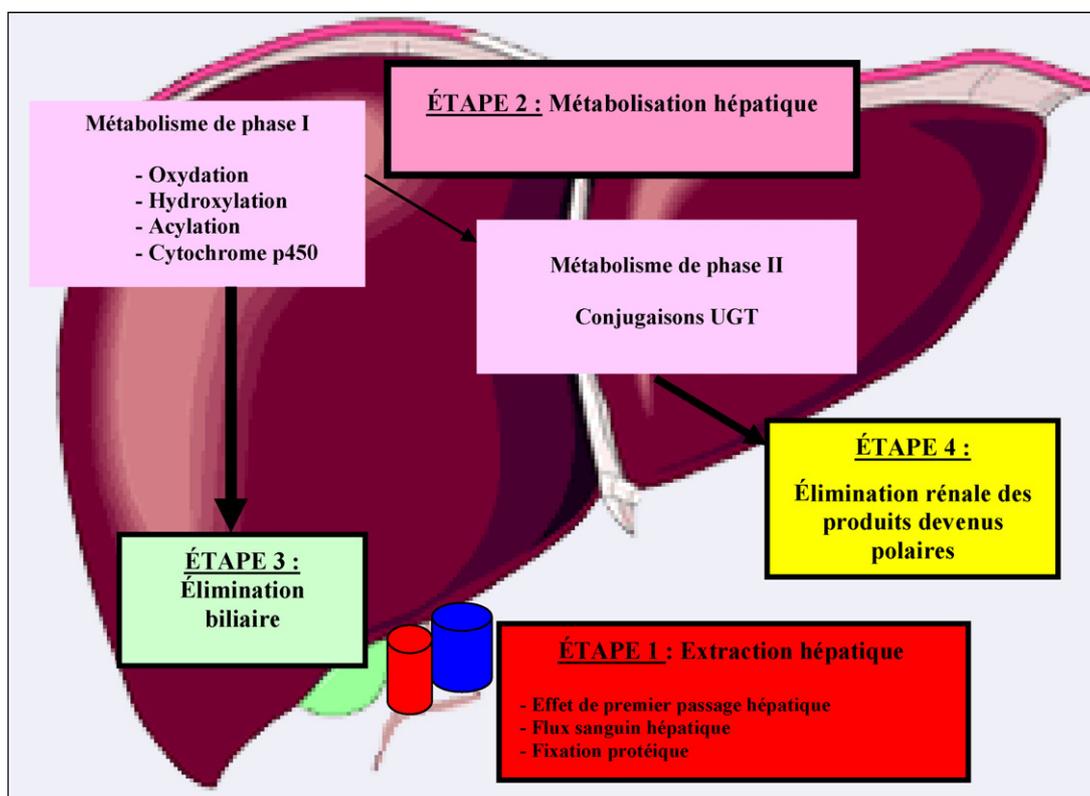


Figure 1 Métabolisme hépatique des médicaments. Représentation schématique.

- les médicaments à haut coefficient d'extraction hépatique ($E_h > 0,7$), dits « débits-dépendants » (exemples : antagonistes calciques, β -bloquants, opioïdes, lidocaïne) : dans ce cas, la clairance hépatique est proche du débit sanguin hépatique qui devient le facteur limitant l'extraction hépatique du médicament [5]. Les capacités enzymatiques hépatiques et la liaison aux protéines plasmatiques interviennent peu, tandis que la biodisponibilité peut être influencée par un premier passage hépatique ;
- les médicaments à bas coefficient d'extraction hépatique ($E_h < 0,3$), dits « enzymes dépendants » (exemples : paracétamol, benzodiazépines, digitaliques, érythromycine) : dans ce cas, la clairance hépatique dépend surtout des capacités enzymatiques hépatiques et de leur liaison aux protéines plasmatiques, surtout s'ils sont fortement liés [5]. Pour ces médicaments, un effet de premier passage hépatique n'est pas susceptible d'être important. En revanche, ils seront plus sensibles aux phénomènes d'induction ou d'inhibition des enzymes hépatiques impliquées lors de la métabolisation hépatique des médicaments.

Métabolisation hépatique des médicaments

Après extraction hépatique, le métabolisme hépatique du médicament peut être considéré comme un processus de détoxification puisqu'il transforme un composé actif en un métabolite inactif [3,5]. Cependant, une activation des métabolites survient parfois et peut être un mécanisme pathogénique à l'origine des effets indésirables des médicaments [5]. Afin de traverser les membranes biologiques

et d'avoir accès à leur tissu cible, la plupart des médicaments partagent la caractéristique commune de lipophilie et demeurent non ionisés ou partiellement ionisés au pH physiologique. Toutefois, les voies d'excrétion physiologiques telles que l'excrétion rénale et biliaire, en raison de leur nature hydrosoluble ne peuvent éliminer que les composants hydrophiles. Le métabolisme hépatique permet alors la transformation de ces composants lipophiles en composés hydrophiles qu'il devient possible d'éliminer [3]. La majorité des enzymes hépatiques métabolisant les médicaments sont situées dans la fraction liposoluble des membranes du réticulum endoplasmique des hépatocytes [3,5]. La plupart des molécules subissent alors une double réaction de détoxification (Fig. 1) :

- la première phase, dite réaction de phase I est le fait du cytochrome P450 (CYP450). Ce système enzymatique est à l'origine de réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse [3]. Il existe une nomenclature qui permet de regrouper les systèmes enzymatiques concernés en grandes classes (cytochrome P450 3A4 [CYP3A4]). Sur le plan génétique, les capacités individuelles du métabolisme hépatique diffèrent [2,3]. On parle ainsi de sujet « métaboliseur lent » ou de « métaboliseur rapide » à tel traceur. Par exemple, la codéine est transformée dans le foie en morphine avant d'agir. Or environ 7% des sujets d'Europe de l'Ouest et plus de 15% des sujets d'origine asiatique, dits « métaboliseurs lents », ne bénéficieront pas ou très peu de l'effet analgésique de la codéine [2] ;
- suite à cette première transformation de phase I, la plupart des composés subissent une réaction de phase II.

Cette deuxième réaction consiste à attacher un radical polaire à cette nouvelle molécule [2,3] afin de permettre l'élimination rénale de ces composés. Il s'agit des réactions de glycuco-sulfoconjugaison.

Clairance biliaire des médicaments

Après extraction et métabolisation hépatique, les xénobiotiques ou leurs métabolites peuvent être excrétés dans la bile selon le processus de réabsorption biliaire [3] en vue d'une élimination fécale, ou retourner dans la circulation générale au cours d'un processus appelé efflux sinusoidal [3].

En routine, la mesure de la clairance hépatique des médicaments – résultante de l'extraction, puis de la métabolisation hépatique et de la clairance biliaire – est difficile à mettre en pratique, car elle nécessite la mesure des concentrations de médicaments dans la veine porte et les veines hépatiques ainsi que dans la bile [5]. À ce jour, à la différence de la clairance rénale, la clairance hépatique ne peut donc pas être mise en pratique au quotidien chez l'homme. Des travaux expérimentaux ont détaillé les conséquences pharmacologiques de l'insuffisance hépatocellulaire justifiant une adaptation des posologies prescrites dans ce contexte pathologique.

Conséquences pharmacologiques de l'insuffisance hépatocellulaire

Conséquences pharmacocinétiques de l'insuffisance hépatocellulaire

En cas de cirrhose et/ou d'insuffisance hépatique, plusieurs facteurs coexistent et concourent à une réduction de la clairance hépatique des médicaments (Tableau 1).

En cas d'administration par voie orale, une « diminution de l'effet de premier passage hépatique » est constatée pour les médicaments à extraction hépatique élevée [2].

De plus, la « diminution des capacités de synthèse protéique hépatique » (baisse de l'albumine et des α 1-

glycoprotéines) induit une augmentation de la fraction libre des médicaments [2,4].

La « diminution du débit sanguin hépatique » et surtout du débit sanguin « fonctionnel » (particulièrement quand il existe des shunts intrahépatiques en cas de cirrhose) est le mécanisme prédominant [6]. Les dérivations portosystémiques portocaves spontanées ou chirurgicales comme le TIPS aggravent alors ce phénomène [7].

Une « modification du volume de distribution », généralement augmenté est la conséquence de la rétention hydrosodée. Les médicaments hydrophiles sont particulièrement concernés par ce phénomène [8].

La diminution du nombre d'hépatocytes fonctionnels (donc des capacités enzymatiques hépatiques) est aussi à l'origine d'une augmentation des concentrations maximales et de la concentration à l'équilibre [9]. Elle a des conséquences variables puisque l'atteinte des différentes formes de biotransformation n'est pas uniforme [9]. Ce fait est vraisemblablement lié à l'hétérogénéité fonctionnelle des hépatocytes au sein du lobule. Ainsi, les biotransformations de type II, comme la glucurono-conjugaison, qui prédominent dans les zones périportales, sont atteintes plus tardivement que les biotransformations de type I prédominant dans les zones centrolobulaires [9] en cas d'insuffisance hépatocellulaire. Cela explique, par exemple, que la clairance du lorazépam, dont la biotransformation se fait par conjugaison, est préservée en cas de cirrhose, alors qu'elle est très altérée pour d'autres benzodiazépines [10].

Enfin, la diminution des capacités d'élimination biliaire, surtout en cas de cholestase est à l'origine d'une augmentation de la demi-vie d'élimination des médicaments administrés à élimination hépatobiliaire [11].

Dans certains cas dits d'« index thérapeutique étroit », l'augmentation des concentrations plasmatiques induites par l'insuffisance hépatocellulaire peut provoquer la survenue d'effets indésirables, dans le cas où les effets indésirables du médicament sont concentration-dépendants [2,3].

Conséquences pharmacodynamiques de l'insuffisance hépatocellulaire

Au-delà des modifications pharmacocinétiques détaillées ci-dessus, l'insuffisance hépatocellulaire s'accompagne de conséquences pharmacodynamiques (Tableau 1).

Ainsi, il existe en cas d'insuffisance hépatocellulaire une sensibilité accrue aux effets centraux de la morphine [2,12]. Au cours de la cirrhose, la clairance hépatique de la morphine a été décrite comme normale [13]. En revanche, il existe une hypersensibilité du système nerveux central à cette molécule par augmentation de la liaison aux récepteurs opioïdes, et donc une majoration des effets centraux de la morphine [12]. De plus, la fonction rénale des sujets atteints d'insuffisance hépatocellulaire sévère étant fréquemment altérée, l'élimination des métabolites pharmacologiquement actifs de la morphine peut aussi être réduite.

Une réduction de l'effet des diurétiques de l'anse est constatée en cas de défaillance hépatique : en effet, l'insuffisance hépatique est à l'origine d'une diminution de la sécrétion de métabolites actifs tubulaires [14].

Tableau 1 Conséquences pharmacologiques de l'insuffisance hépatocellulaire.

Modifications pharmacocinétiques

- Rétention hydrosodée : augmentation du volume de distribution
- Diminution de la synthèse protéique : diminution de la fraction liée aux protéines
- Diminution du débit sanguin hépatique fonctionnel : diminution de la clairance
- Diminution de l'activité enzymatique hépatique : diminution de la clairance
- Cholestase : augmentation de la demi-vie d'élimination
- Insuffisance rénale associée : augmentation de la demi-vie d'élimination

Modifications pharmacodynamiques

- Sensibilité accrue aux effets centraux de la morphine
- Sensibilité aux AINS

Enfin, le risque de survenue d'une insuffisance rénale sous traitement anti-inflammatoire non stéroïdien est très élevé en cas d'insuffisance hépatocellulaire compliquant une cirrhose. En cas de cirrhose, la perfusion rénale est très dépendante de la sécrétion de prostaglandines, et l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens risque de précipiter l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë d'origine ischémique et d'aggraver les troubles pharmacocinétiques de l'insuffisance hépatocellulaire. En cas d'hypovolémie comme dans la cirrhose, l'inhibition de la synthèse des prostaglandines induite par les AINS entraîne alors une stimulation du système rénine-angiotensine à l'origine d'une hypoperfusion rénale compliquée d'ischémie rénale sévère [15]. La prescription d'aspirine est aussi à l'origine d'une hyperammoniémie pouvant aggraver l'état neurologique des patients atteints d'insuffisance hépatique en les précipitant vers l'encéphalopathie hépatique [3].

De nombreuses études du métabolisme des médicaments et de leur pharmacocinétique réalisées chez des malades atteints de cirrhose ont montré l'altération des mécanismes pharmacologiques chez les malades atteints d'insuffisance hépatique. Ces modifications proviennent de la diminution à la capacité du foie défaillant à métaboliser les médicaments et interviennent à la fois dans la distribution et dans l'élimination de ces derniers. À ces modifications générales peuvent s'ajouter, dans le contexte spécifique de la réanimation, d'autres facteurs délétères.

Facteurs aggravant les conséquences pharmacologiques de l'insuffisance hépatocellulaire en réanimation

En réanimation, la «défaillance hépatique» peut concerner jusqu'à 54% des patients hospitalisés au cours de leur prise en charge [6]. Si définition de la «défaillance hépatique en réanimation» n'est pas consensuelle et qu'elle reste à établir afin d'homogénéiser les données de la littérature, il existe, dans ce contexte particulier, des facteurs spécifiques susceptibles d'aggraver les conséquences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'insuffisance hépatocellulaire, indépendamment des traitements administrés [16].

Au cours du sepsis, il existe une inhibition de la fixation des acides biliaires par les hépatocytes et une diminution du débit biliaire [16]. Surtout, le sepsis a été récemment impliqué en tant que tel dans la survenue d'anomalies du fonctionnement des cytochromes hépatiques sollicités dans le métabolisme hépatique des médicaments [17]. Expérimentalement, le débit sanguin hépatique après administration d'endotoxine diminue. Toutefois, dans un modèle de sepsis hyperdynamique, il a été observé une augmentation du débit sanguin hépatique, les composantes artérielle et veineuse étant augmentées. Mesuré par la technique au vert d'indocyanine, ce débit sanguin hépatique représentait 31,7% du débit cardiaque [18]. Les bacilles gram négatifs pourraient être impliqués dans la survenue d'un ictère à bilirubine conjuguée de par leur tropisme particulier à l'encontre des transporteurs canaliculaires des acides biliaires [19]. Enfin, le patient septique atteint d'insuffisance hépatocellulaire admis en réanimation est particulièrement exposé au risque de défaillance

rénale secondaire à une tubulopathie interstitielle septique compliquée de nécrose tubulaire aiguë. La néphrotoxicité d'agents tels que les aminoglycosides et les produits de contraste iodés est si fréquente que leur emploi doit être évité dans ce contexte [20].

L'hyperthermie et l'hypothermie sont aussi à l'origine d'une diminution du débit sanguin hépatique artériel et veineux et donc, par ce biais, d'une diminution de la clairance hépatique [21].

L'hypotension artérielle de l'état de choc, quelle que soit son origine s'accompagne d'une vasoconstriction systémique à l'origine d'une diminution du débit sanguin hépatique et, par conséquent, d'une diminution de la clairance hépatique [21].

L'insuffisance hépatocellulaire appliquée au contexte de la réanimation est donc à l'origine de modifications pharmacologiques générales aggravées par certaines particularités inhérentes aux motifs de l'admission en réanimation. Ces constatations ont une application pratique, justifiant le plus souvent une adaptation des thérapeutiques médicamenteuses prescrites.

Recommandations pratiques pour l'adaptation des posologies médicamenteuses en cas d'insuffisance hépatocellulaire

Évaluation de la clairance hépatique en réanimation

Une insuffisance hépatique sévère perturbe la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de nombreuses substances utilisées en anesthésie-réanimation, ce parfois de façon difficilement prévisible : à ce jour, il n'existe malheureusement aucun paramètre biologique ou clinique évaluant le degré d'insuffisance hépatocellulaire qui soit corrélé à la clairance hépatique des médicaments. De ce fait, il n'existe pas de règle générale pour l'adaptation de la posologie en cas d'insuffisance hépatique et il faut tenir compte de chaque cas particulier. Si le Vidal® ne peut proposer d'algorithme équivalent à la mesure de la clairance de la créatinine comme dans le cas de l'insuffisance rénale, quelques paramètres peuvent permettre l'évaluation indirecte du risque hépatotoxique en lien avec l'insuffisance hépatocellulaire.

L'évaluation de la fonction hépatique en réanimation peut être réalisée de par l'utilisation de paramètres clinico-biologiques usuels [2,3] :

- l'«examen clinique» comprendra la recherche de signes d'encéphalopathie (astérisis, inversion du cycle nycthémeral, désorientation temporo-spatiale, troubles de la vigilance) dans le contexte de l'insuffisance hépatique aiguë chez le patient non ventilé [3]. Chez le patient ventilé, il comprendra plutôt la recherche de signes évocateurs de cirrhose avec insuffisance hépatocellulaire (ictère, gynécomastie, angiomes stellaires, leuconychie) [3] ;
- sur le plan biologique, les mesures du taux de prothrombine et du facteur V permettent d'évaluer les capacités de synthèse hépatique des facteurs de la coagulation.

Tableau 2 Score de Child-Pugh.

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

Évaluation de la gravité de l'insuffisance hépatocellulaire en cas de cirrhose.

En complément, l'évaluation de la synthèse protéique hépatique comprendra la mesure de l'albuminémie et de l'INR [2,3]. L'élévation des transaminases est le témoin d'une cytolyse hépatique associée aux lésions de « cholestase » et de la bilirubine conjuguée témoigne d'un obstacle à l'élimination biliaire ou d'un dysfonctionnement des transporteurs biliaires ;

- le score de Child-Pugh, (Tableau 2) incluant l'importance notamment de la rétention hydrosodée et l'importance de la défaillance hépatique [2,3] est mis en œuvre chez le patient atteint de cirrhose afin d'évaluer la gravité de l'insuffisance hépatocellulaire ;
- certains tests permettent d'approcher plus spécifiquement la fonction de clairance hépatique : le test au monoéthylgucinéxylidide (MEGX) [22,23] consiste à injecter 1 mg/kg de lidocaïne par voie intraveineuse et à effectuer 15 minutes plus tard un prélèvement à la recherche de sa transformation en son métabolite, le MEGX. La concentration de MEGX formé pourrait être corrélée au degré de sévérité de l'insuffisance hépatocellulaire, particulièrement en période postopératoire [22,23]. Cependant, les modifications du débit sanguin hépatique, tout comme l'administration de médicaments interférant avec le système de mesure compromettent la validité des résultats des études menées, sans compter sur la nécessité pour ce test d'injecter un anti-arythmique. La mesure de la clairance du vert d'indocyanine permet quant à elle, de mesurer le débit sanguin hépatique [23,24]. En revanche, il n'existe pas à ce jour d'outil de mesure du débit biliaire. De nos jours, ces tests fondés sur le concept de clairance hépatique sont très peu utilisés en pratique courante, en raison de leur relative complexité et de leurs limites non résolues.

La recherche d'une insuffisance rénale associée à l'insuffisance hépatocellulaire est indispensable en cas d'insuffisance hépatocellulaire. Toutefois, la fonction rénale des patients cirrhotiques est difficile à évaluer. Son altération est fréquemment sous-estimée [25], la synthèse de l'urée et la masse musculaire étant réduites en cas d'insuffisance hépatique chronique. La filtration glomérulaire peut être très diminuée avec une créatininémie normale et le calcul de la clairance de la créatinine

surestime le débit de filtration glomérulaire [25,26]. Les médicaments à élimination rénale doivent donc aussi être adaptés, en tant que tels selon les recommandations du Vidal®, en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

Au total, un score de Child-Pugh élevé, une créatininémie élevée, un sepsis évolutif et l'existence d'une augmentation des transaminases sont des facteurs de risque majeurs de la survenue d'effets secondaires liés à la prescription médicamenteuse en cas de cirrhose et/ou d'insuffisance hépatocellulaire. Dans cette situation, il convient alors de proscrire l'utilisation de paracétamol, des AINS et d'adapter les posologies des thérapeutiques prescrites.

Recommandations selon les classes thérapeutiques

En cas d'insuffisance hépatocellulaire chez un patient hospitalisé en réanimation, aucun médicament indispensable n'est contre-indiqué. En revanche, le choix des médicaments administrés, doit porter après évaluation de la fonction hépatique selon les paramètres décrits dans le paragraphe précédent, sur :

- les médicaments susceptibles de ne pas aggraver la maladie hépatique, soit par anoxie ou hypoxie hépatique consécutive à une baisse du débit hépatique, soit par toxicité hépatique propre [2] ;
- les médicaments dont la durée d'action et les effets sont les moins perturbés par la cirrhose afin d'éviter un surdosage ou un retard de réveil [2].

Il est préférable pour les médicaments à coefficient d'extraction hépatique élevé de réduire la dose initiale d'induction et pour les médicaments à coefficient d'extraction hépatique faible de réduire et d'espacer les doses d'entretien pour éviter un surdosage ou une accumulation [2,3].

En l'absence de méthode de mesure objective de la clairance hépatique des médicaments, le Vidal® ne peut émettre de recommandations telles que les algorithmes proposés en cas d'insuffisance rénale. Afin de prédire le comportement cinétique des médicaments en cas d'insuffisance hépatocellulaire, les médicaments peuvent alors être regroupés par classes, selon leur degré d'élimination hépatique.

Les recommandations pour l'adaptation des doses restent générales et ne peuvent pas remplacer la surveillance appropriée des taux résiduels sanguins des médicaments administrés. Les recommandations suivantes concernent les médicaments couramment utilisés, pour lesquels la littérature est informative.

Benzodiazépines

Les benzodiazépines à coefficient d'extraction hépatique bas ont un métabolisme intensément altéré par la cirrhose qui prolonge leurs effets en allongeant leur demi-vie d'élimination [27]. De ce fait, il est nécessaire de diminuer les doses de deux à trois fois la posologie usuelle et leur rythme d'administration, surtout après utilisation prolongée [2]. Dans le cas de l'utilisation des benzodiazépines au cours de la cirrhose, il existe une potentialisation de l'état encéphalopathique sous-jacent et une augmen-

tation de la réponse pharmacologique liée aux récepteurs cérébraux des benzodiazépines. Ces phénomènes passent par l'intermédiaire d'une augmentation des concentrations d'acide γ -amino butyrique (GABA) chez les patients présentant une encéphalopathie hépatique [28] et de la présence d'un ligand β , présent dans le liquide céphalorachidien de ces patients, qui augmente la sensibilité des récepteurs cérébraux au GABA [28]. Bien que l'effet dépressur du système nerveux central des benzodiazépines soit augmenté et que leur métabolisme soit altéré en cas d'insuffisance hépatocellulaire [29], les benzodiazépines ont un large index thérapeutique. Aussi, elles ne doivent pas être arbitrairement supprimées si elles peuvent contribuer à la prise en charge des patients. Par exemple, les paramètres pharmacocinétiques du midazolam sont peu modifiés par la cirrhose compensée, s'il est administré en dose unique ou orale. En revanche, en cas d'administrations intraveineuses répétées et quelle que soit la gravité de la cirrhose, ses effets seront à la fois amplifiés et prolongés avec des doses moindres et des temps de réveil allongés par rapport au sujet sain [30]. Un monitoring clinique de la sédation doit donc accompagner cette prescription. De plus, le recours à l'index bispectral (BIS) pour guider la profondeur de l'anesthésie pourrait être intéressant [2].

Les opiacés

Morphine. Chez le cirrhotique compensé, les propriétés pharmacocinétiques de la morphine sont comparables à celles du sujet sain [13]. En revanche, en cas d'insuffisance hépatocellulaire, les effets de la morphine sont prolongés du fait d'un allongement de la demi-vie d'élimination. Il est donc conseillé d'espacer les intervalles de réinjection de 1,5 à deux fois le rythme usuel [2]. De plus, il existe en cas d'insuffisance hépatocellulaire et/ou de cirrhose décompensée, une hypersensibilité du système nerveux central par augmentation de la liaison aux récepteurs opioïdes, et donc une majoration des effets centraux de la morphine [13]. Une titration de la posologie prescrite selon l'échelle visuelle analogique de la douleur est donc particulièrement importante dans cette situation [31].

Fentanyl. Les paramètres pharmacocinétiques du fentanyl chez le cirrhotique compensé sont comparables au sujet normal [32]. Ainsi, le fentanyl est un agent pouvant être utilisé en toute sécurité dans cette pathologie, sauf en cas d'insuffisance hépatocellulaire terminale.

Alfentanil. Les modifications pharmacocinétiques de l'alfentanil chez le patient cirrhotique sont importantes. En effet, cet agent, très lié à l' α 1-glycoprotéine acide a une élimination hépatique quasi-exclusive [33]. C'est l'opiacé dont les caractéristiques pharmacocinétiques sont le plus altérées en cas de cirrhose. Sa clairance est à la fois dépendante du débit sanguin et du métabolisme hépatiques [33]. En cas d'insuffisance hépatique, sa fraction libre est augmentée, par modification structurelle de sa protéine de transport. Sa clairance plasmatique est alors significativement réduite et sa demi-vie d'élimination est très allongée [33]. Des retards d'élimination sont donc à craindre avec cet agent en cas d'insuffisance hépatique sévère. Leurs effets sont prolongés et exacerbés, nécessitant une adaptation posologique très prudente et plus largement une éviction de l'utilisation de cet agent en cas de défaillance hépatique.

Sufentanil et remifentanil. Le sufentanil présente une pharmacocinétique non modifiée en cas de cirrhose compensée [34], tandis que le remifentanil est le seul morphinique dont l'élimination est complètement indépendante du métabolisme hépatique [13], et dont l'utilisation demeure sans risque en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

Les agents hypnotiques

Propofol. Le propofol n'est pas hépatotoxique. L'élimination hépatique quasi-exclusive de ce médicament fait intervenir une biotransformation de type II [35]. Chez les sujets ayant une cirrhose compensée, les modifications pharmacocinétiques sont mineures après une injection unique. Après une perfusion continue de propofol, en cas d'insuffisance hépatique, le délai de réveil est allongé même si les concentrations sanguines à l'ouverture des yeux ne sont pas statistiquement différentes de celles des témoins [35].

Étomidate. La clairance hépatique de l'étomidate est réduite en cas de cirrhose et/ou de défaillance hépatique. Les conséquences en deviennent perceptibles en cas de perfusion continue [36]. De plus, l'inhibition du CYP450 induite par l'étomidate retarde l'élimination des agents à clairance dépendante de l'activité enzymatique (alfentanil notamment).

Kétamine. Les données de la littérature sont peu nombreuses concernant le métabolisme hépatique de la kétamine. Toutefois, ce médicament est glucuronon-conjugué dans le foie avant d'être éliminé par voie urinaire. D'après les données de Dundee et al., l'administration de kétamine est impliquée dans la survenue de cytolysse hépatique, rendant sa prescription prudente en cas d'insuffisance hépatocellulaire [37].

Thiopental. L'hypoalbuminémie augmente la fraction libre du thiopental. Il est donc possible que l'effet pharmacologique d'une dose unique de cet agent soit augmenté en cas d'insuffisance hépatocellulaire. En fait, l'intensité de l'effet du thiopental est mal prévisible, et il doit donc être administré de façon prudente, par titration [2]. La clairance hépatique et le volume de distribution du thiopental ne sont pas notablement modifiés en cas de cirrhose compensée ou d'insuffisance hépatocellulaire modérée. Il en résulte que la demi-vie d'élimination n'est que modérément augmentée [38].

En cas d'insuffisance hépatocellulaire en réanimation, le choix des traitements hypnotiques et antalgiques doit donc se faire entre les médicaments dont l'élimination est dépendante du débit sanguin rénal (propofol, étomidate, fentanyl, sufenta) et ceux dont le métabolisme se fait via le CYP450 (thiopental ou alfentanil).

Les curares

Plusieurs curares sont métabolisés, voire en partie excrétés par le foie. D'autres n'ont pas de métabolisme hépatique, mais leur pharmacocinétique peut toutefois être affectée en cas de cirrhose.

Suxaméthonium. Il est hydrolysé par les cholinestérases plasmatiques synthétisées par le foie. Une diminution de la concentration de ces cholinestérases a été documentée en cas de perfusion continue chez les patients ayant une insuffisance hépatocellulaire sévère [39]. En revanche,

administré en bolus unique, le suxaméthonium a un métabolisme peu perturbé par la cirrhose malgré une dégradation par les cholinestérases plasmatiques hépatiques [2,39]. La quantité de suxaméthonium nécessaire pour obtenir de bonnes conditions d'intubation chez un cirrhotique n'est donc pas modifiée et, si la durée d'action peut être variable, une légère prolongation de l'action d'une injection unique ne devrait pas avoir de conséquences cliniques notables.

Pancuronium. Le pancuronium est peu lié aux protéines plasmatiques et n'est que partiellement métabolisé par le foie. Les demi-vies de distribution et d'élimination du pancuronium sont allongées chez les cirrhotiques, en raison notamment d'une augmentation du volume de distribution. Leur clairance plasmatique est aussi diminuée. Les deux conséquences cliniques sont donc la nécessité éventuelle d'augmenter la dose initiale pour obtenir un relâchement musculaire satisfaisant, et un risque de prolongation de la durée de son action. On observe un phénomène de résistance à la curarisation et un allongement important de la durée des effets thérapeutiques [40].

Vécuronium. Son métabolisme et son élimination sont essentiellement hépatiques. Chez le cirrhotique, il a été montré que la clairance plasmatique est fortement diminuée et qu'à la posologie de 0,1 mg/kg, sa demi-vie d'élimination est allongée et sa durée d'action est raccourcie par rapport au sujet normal. À partir de 0,2 mg/kg ou en cas d'insuffisance hépatique sévère, ses effets seront prolongés [2,41].

Atracurium et cisatracurium. L'atracurium et le cisatracurium semblent être les curares de choix pour le patient cirrhotique et/ou insuffisant hépatique car ils ne sont pas métabolisés par le foie, mais la voie d'Hoffman et par les pseudocholinestérases [2,41]. Chez les patients cirrhotiques, sa demi-vie d'élimination n'est pas modifiée, et ses effets ne sont pas prolongés. Toutefois, l'augmentation éventuelle du volume de distribution est susceptible de jouer un rôle pouvant expliquer que l'injection initiale d'une dose d'atracurium peut être moins active chez un cirrhotique et que le délai d'action puisse tendre à être légèrement augmenté, notamment en cas de réinjections [41]. Il est important de considérer aussi l'évolution du principal métabolite de l'atracurium, la laudanosine, qui possède elle aussi des propriétés myorelaxantes. L'évolution des paramètres pharmacocinétiques de cette molécule au cours de la cirrhose reste controversée : augmentation du volume de distribution et de la demi-vie d'élimination sans modification de sa clairance hépatique pour certains [41], diminution de sa clairance hépatique pour d'autres [2,42].

Enfin, quelques études ont évalué la pharmacocinétique des nouveaux curares à action courte (mivacurium, rocuronium) et à action longue (doxacurium, pipécuronium). Le mivacurium a la particularité, comme le suxaméthonium d'être dégradé par les pseudocholinestérases. La cirrhose ne modifie pas alors le délai d'installation de la curarisation, mais en prolonge les effets [2,41]. La durée d'action du rocuronium au cours de la cirrhose est prolongée tandis que la durée d'installation du bloc est allongée ou peu modifiée selon les travaux [2,41]. Le pipécuronium et le doxacurium ont une demi-vie d'élimination peu perturbée par la cirrhose [41,42].

Le paracétamol

L'utilisation du paracétamol est très répandue, y compris en réanimation. Elle est décrite historiquement comme étant sans risque en cas de cirrhose compensée, dans la limite du respect des posologies recommandées (maximum établi à 4 g/j). Toutefois, ce concept a été récemment l'objet de remise en question, suite à la constatation d'anomalies des tests hépatiques suggérant sa potentielle toxicité hépatique, chez des sujets sains consommant du paracétamol à dose thérapeutique [43]. De ce fait, en cas d'insuffisance hépatocellulaire, la prescription de paracétamol doit être proscrite. La toxicité hépatique du paracétamol est due à l'accumulation d'un métabolite, le NAPQI. Le mécanisme implique le cytochrome P450 2E1 (CYP2E1), défailant en cas d'insuffisance hépatocellulaire [2,43]. Dans ce contexte, sa prescription pourrait être limitée à la seule prise en charge de l'hyperthermie mal tolérée, ne répondant pas aux mesures de refroidissement externe. La néphrotoxicité du paracétamol pourrait aussi être aggravée en cas de cirrhose [44].

Les antibiotiques

Aminosides. L'excrétion biliaire des aminosides est significative puisque la concentration de gentamycine dans la bile équivaut à 30 % de la concentration plasmatique [45]. Pour cette raison, et en sus du potentiel néphrotoxique de cette classe thérapeutique, l'usage des aminosides n'est pas recommandé en cas d'insuffisance hépatocellulaire et/ou de cirrhose [2].

Céphalosporines. L'insuffisance hépatocellulaire n'affecte pas la mise à disposition de la plupart des céphalosporines de troisième génération, à l'exception du céfotaxime, de la cefoperazone et du ceftriaxone [46,47], pour lesquels la mesure du résidu sanguin est justifiée en cas d'insuffisance hépatocellulaire en raison d'un risque de surdosage.

Pénicillines. Trente pourcents de la dose de pénicilline administrée, quelle que soit sa classe, est métabolisée dans le foie. De ce fait, l'insuffisance hépatocellulaire augmente la demi-vie d'élimination des pénicillines de 25 % environ [47].

Quinolones. Les concentrations biliaires de quinolones sont trois à quatre fois plus importantes que celles du sang périphérique et 15 % de la dose administrée est excrétée dans les selles. De ce fait, l'insuffisance hépatocellulaire s'accompagne d'une augmentation de la demi-vie d'élimination [47].

Carbapénèmes. La défaillance hépatique ne nécessite pas d'ajustement spécifique en cas de prescription de cette classe thérapeutique [48].

Glycopeptides. Leur métabolisme hépatique justifie une diminution de la posologie administrée en cas de défaillance hépatique et un monitoring étroit des taux résiduels sanguins, en raison de l'augmentation de leur demi-vie d'élimination [49].

Macrolides. L'érythromycine peut inhiber les enzymes du CYP450 et diminuer la clairance hépatique des benzodiazépines [50].

Métronidazole. La présence d'une insuffisance hépatique est associée à une augmentation de la demi-vie d'élimination et une clairance hépatique diminuée [51].

Les antifongiques

Azolés. Les azolés ont une demi-vie d'élimination allongée en cas d'insuffisance hépatocellulaire. Dans ce cas, on peut proposer de garder la même dose de charge et de diminuer de 15 % la dose administrée de fond [2].

Amphotéricine B. La toxicité hépatique de l'amphotéricine B est dose-dépendante [2]. Les formulations lipidiques aux doses équivalentes sont associées à des concentrations hépatiques et rénales avec une toxicité moindre [52].

Les antiviraux

Ganciclovir et aciclovir. Le ganciclovir [53] et l'aciclovir [53] ne sont pas liés aux protéines plasmatiques et peu métabolisés par le foie. Dans ce contexte, aucune adaptation posologique n'est à prévoir en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

Les vasopresseurs

Adrénaline et noradrénaline. Tandis que l'adrénaline et la noradrénaline sont largement utilisées chez les patients admis en soins intensifs [54], il n'existe pas d'étude pharmacocinétique ce jour dans la population de patients atteints d'insuffisance hépatocellulaire.

Les anticonvulsivants

Au-delà des recommandations liées aux benzodiazépines détaillées ci-dessus, des changements dans la fourchette thérapeutique au cours de l'insuffisance hépatique doivent alors être pris en compte en cas d'insuffisance hépatocellulaire pour les médicaments ayant une liaison protéique relativement élevée tels que le «phénobarbital», la «phénytoïne», l'«acide valproïque». Leur prescription doit être prudente, et leurs taux résiduels sanguins doivent de ce fait être mesurés régulièrement, parallèlement aux tests fonctionnels biologiques hépatiques [2]. La phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et l'acide valproïque sont aussi inducteurs enzymatiques. Leur élimination est hépatobiliaire. En tant que tels, ils induisent les protéines de transport cytosoliques ainsi que les enzymes de métabolisme des médicaments impliquées dans l'oxydation et la conjugaison [55,56]. Simultanément, ils peuvent aussi augmenter le flux biliaire et stimuler le transport transmembranaire par amplification de l'expression des protéines de transport, imposant la réduction des posologies et le monitoring attentif des taux résiduels sanguins en cas d'insuffisance hépatocellulaire [54,56].

Ainsi, toute altération de la fonction hépatique peut être à l'origine, une diminution de l'une et/ou l'autre de ces capacités spécifiques, et occasionner un risque en cas de prescription médicamenteuse chez l'insuffisant hépatique. Au-delà de la prise en compte du risque hépatotoxique des médicaments prescrits en réanimation, quelques mesures préventives simples permettent de limiter la iatrogénie médicamenteuse en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

Prévention de la iatrogénie hépatique en réanimation

Évaluation du risque hépatotoxique

Avant toute prescription, l'évaluation de la gravité de l'atteinte hépatique par les méthodes cliniques et biologiques décrites ci-dessus s'impose.

En cas d'insuffisance hépatocellulaire, la biodisponibilité des médicaments dont le coefficient d'extraction hépatique est élevé, augmente tandis que leur clairance hépatique décroît [2,6]. La dose initiale prescrite doit alors être réduite selon l'extraction hépatique. Plus encore, la dose de maintien doit être adaptée selon des études cinétiques [2,6].

Pour les médicaments à extraction hépatique basse, la biodisponibilité n'est pas affectée par la maladie hépatique mais la clairance hépatique peut l'être. Dans ce cas, seule la dose d'entretien doit être abaissée. Si des indications précises existent pour diminuer les posologies en cas de cholestase pour les médicaments antinéoplasiques, il n'en n'est pas de même pour le restant de la pharmacopée [6].

De ce fait, l'adaptation des doses doit être envisagée en balançant l'effet thérapeutique et toxique attendus, après évaluation de la clairance hépatique. Pour les médicaments qui sont transformés en métabolites pharmacologiquement actifs, le sort des ces métabolites doit être pris en compte [54]. Cela a été bien documenté, par exemple, dans le cas du diazepam et du déméthyl-diazepam. Ainsi, ce dernier a une demi-vie plus longue que le diazepam et a tendance à s'accumuler, en particulier chez les cirrhotiques ayant une capacité métabolique diminuée.

Mesure de la concentration plasmatique des médicaments

Pour certains médicaments ayant un index thérapeutique bas, il est devenu habituel de mesurer leur concentration plasmatique sanguine. Pourtant, puisque la concentration de la fraction libre du médicament est en équilibre avec la concentration tissulaire, il serait plus judicieux de mesurer la concentration de la fraction libre du médicament [2,4]. Cependant, pour des raisons techniques, c'est la concentration totale qui est mesurée. Chez les patients ayant une défaillance hépatique, les liaisons protéiques de nombreux médicaments sont souvent diminuées. Cela entraîne un déplacement difficilement prévisible vers le bas des fourchettes thérapeutiques des concentrations sanguines, compliquant ainsi l'interprétation des résultats. Des liaisons protéiques médicamenteuses diminuées sont la conséquence soit d'une diminution de l'albumine plasmatique soit d'une augmentation de la compétition avec les ligands que constituent la bilirubine ou les acides biliaires [3].

Réseau Hepatox®

Le réseau Hepatox® (www.e-drugnews.com/index.cfm) est une base de données bibliographique répertoriant l'ensemble des cas publiés de toxicité hépatique des médicaments. Ces cas cliniques ont été réanalysés par l'auteur (contact : michel.biour@chusa.jussieu.fr), classés et validés selon les critères de consensus habituellement retenus en hépatologie. Hepatox® a été mis à la disposition des autorités sanitaires françaises et européennes et de l'industrie pharmaceutique. Il s'agit d'un outil bibliographique qui peut être utilisé comme support pour :

- une évaluation étiologique chez un patient atteint d'une aggravation de l'insuffisance hépatocellulaire ou

d'anomalie des tests hépatiques dans les suites d'une administration médicamenteuse ;

- éviter de prescrire un médicament connu pour entraîner la survenue d'un type d'atteinte hépatique chez un patient à risque. Le potentiel hépatotoxique de chaque molécule y est alors évalué à partir du nombre des références bibliographiques indexées.

Conclusions et perspectives

L'adaptation des posologies des thérapeutiques médicamenteuses en réanimation est un sujet difficile à aborder. Depuis de nombreuses années, on espérait que la clairance d'un médicament par le foie pourrait devenir prévisible quantitativement à l'aide de tests simples. Malheureusement, ce but n'a pas encore été atteint. À ce jour, l'hétérogénéité des enzymes métabolisant les médicaments, les chevauchements entre les spécificités des substrats, et la régulation environnementale et génétique complexe demeurent des obstacles non surmontés. Même chez les sujets normaux, ces facteurs contribuent aux variations interindividuelles importantes de la réponse pharmacologique et rendent nécessaires des dosages individuels réguliers. En réanimation, selon la gravité et l'étendue systémique de la maladie, des modifications pharmacologiques peuvent aussi survenir dans d'autres organes. Par conséquent, le rapport bénéfice-risque des traitements spécifiques peut être considérablement modifié chez de tels patients. Le Vidal® n'étant pas exhaustif, il est en prudent de procéder au dosage des concentrations résiduelles des médicaments dosables et d'interroger le réseau Hepatox® en cas d'insuffisance hépatocellulaire en réanimation. Enfin, la prévention des mécanismes d'hépatotoxicité est indispensable. Des études pharmacologiques complémentaires issues d'une collaboration étroite entre anesthésistes, réanimateurs et pharmacologues restent nécessaires afin d'éclaircir les modifications complexes induites par l'insuffisance hépatique, en prenant en considération non seulement les altérations physiologiques induites par les différentes maladies hépatiques, mais aussi les multiples mécanismes responsables des effets pharmacologiques des médicaments.

Références

- [1] Pleuvry BJ. Drugs and the liver. *Anaesth Intensive Care Med* 2006;7(2):69–71.
- [2] Ozier Y.C. Lentschener. Anesthésie-réanimation de l'insuffisant hépatocellulaire. Éditions Elsevier SAS. Conférences d'actualisation 2002. p. 259–85.
- [3] Benhamou JP. Traité d'hépatologie clinique. Éditions Flammarion. Médecine-Sciences 2002. p. 134–64.
- [4] Faber KN, Muller M, Jansen PL. Drug transport proteins in the liver. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55:107–24.
- [5] Chang CY, Schiano TD. Drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1135–51.
- [6] Power BM, Forbes AM, Vernon van Heerden P, Illet KF. Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults. *Clin Pharmacokinet* 1998;34(1):25–56.
- [7] Roberts RK, Branch RA, Desmond PV, Shenker S. The influence of liver diseases on drug disposition. *Clin Gastroenterol* 1979;8(1):105–21.
- [8] Klotz U. Pathophysiological and disease-induced changes in drug distribution volume: pharmacokinetic implications. *Clin Pharmacokinet* 1976;1(3):204–18.
- [9] Le Couteur DG, Fraser R, Hilmer S, Rivory LP, McLean AJ. The hepatic sinusoid in aging and cirrhosis: effects on hepatic substrate disposition and drug clearance. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(2):187–200.
- [10] Paintaud G, Bechtel Y, Brientini MP, Miguet JP, Bechtel PR. Effets of liver diseases on drug metabolism. *Thérapie* 1996;51(4):384–9.
- [11] Roberts RK, Desmond PV, Schenker S. Drugs prescribing in hepatobiliary disease. *Drugs* 1979;17(3):198–212.
- [12] Mazoit JX, Sandouk P, Zetlaoui P, Schermann JM. Pharmacokinetics of unchanged morphine in normal and cirrhotic subjects. *Anesth Analg* 1987;66:293–8.
- [13] Tegeder I, Lotch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1999;37(1):17–40.
- [14] Balant LP, Dayer P, Fabre J. Consequences of renal insufficiency on the hepatic clearance of some drugs. *Int J Clin Pharmacol Res* 1983;3(6):459–74.
- [15] Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003;37(2):233–43.
- [16] De Paepe P, Belpaire FM, Buylaert WA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations when treating patients with sepsis and septic shock. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(14):1135–51.
- [17] Lee SH, Lee SM. Suppression of hepatic cytochrome p450-mediated drug metabolism during the late stage of sepsis in rats. *Shock* 2005;23(2):144–9.
- [18] Stehr A, Ploner F, Traeger K, Theisen M, Zuelke C, Radermacher P, et al. Plasma disappearance of indocyanine green: a marker for excretory liver function? *Intensive Care Med* 2005;31(12):1719–22.
- [19] Pirovino M, Meister F, Rubli E, Karlaganis G. Preserved cytosolic and synthetic liver function in jaundice of severe extrahepatic infection. *Gastroenterology* 1989;96(6):1589–95.
- [20] Elston AC, Bayliss MK, Park GR. Effect of renal failure on drug metabolism by the liver. *Br J Anaesth* 1993;71:282–90.
- [21] Mann HJ, Fuhs DW, Cerra FB. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients. *World J Surg* 1987;11:210–7.
- [22] Conti F, Dousset B, Cherruau B, Guerin C, Soubrane O, Houssin D, et al. Use of lidocaine metabolism to test liver function during the long-term follow-up of liver transplant recipients. *Clin Transplant* 2004;18(3):235–41.
- [23] Sakka SG. Assessing liver function. *Curr Opin Crit Care* 2007;13(2):207–14.
- [24] Faybik P, Hetz H. Plasma disappearance rate of indocyanine green in liver dysfunction. *Transplant Proc* 2006;38(3):801–2.
- [25] Caregato L, Menon F, Angeli P, Amodio P, Merkel C, Bortoluzzi A, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994;154(2):201–5.
- [26] Proulx NL, Akbari A, Garg AX, Rostom A, Jaffey J, Clark HD. Measured creatinine clearance from timed urine collections substantially overestimates glomerular filtration rate in patients with liver cirrhosis: a systematic review and individual patient meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(8):1617–22.
- [27] Delco F, Tchambaz L, Schlienger R, Drewe J, Krahenbuhl S. Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Saf* 2005;28(6):529–45.
- [28] Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Benzodiazepine receptor antagonists for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD002798.
- [29] Hourmand-Ollivier I, Dao T. Subclinical encephalopathy after conscious sedation with midazolam in cirrhotic patients? *Am J Gastroenterol* 2003;98(6):1450–1.

- [30] Bauer TM, Ritz R, Haberthur C, Ha HR, Hunkeler W, Sleight AJ, et al. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet* 1995;346:145–7.
- [31] Kotb HI, el-Kabsh MY, Emara SE, Fouad EA. Pharmacokinetics of controlled release morphine (MST) in patients with liver cirrhosis. *Br J Anaesth* 1997;79(6):804–6.
- [32] Haberer JP, Shoeffler P, Couderc E, Duvaldestin P. Fentanyl pharmacokinetics in anaesthetized patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1982;54:1267–70.
- [33] Ferrier C, Marty J, Bouffard Y, Alfentanil, Haberer JP, Levron JC, et al. Alfentanil pharmacokinetics in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1985;62:480–4.
- [34] Chauvin M, Ferrier C, Haberer JP, Spielvogel C, Lebrault C, Levron JC. Sufentanil pharmacokinetics in patients with cirrhosis. *Anesth Analg* 1989;68:1–4.
- [35] Servin F, Cockshott ID, Farinotti R, Haberer JP, Winckler C, et al. Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1990;65(2):177–83.
- [36] Van Beem H, Manger FW, Van Boxtel C, Van Bentem N. Etoomidate anaesthesia in patients with cirrhosis of the liver: pharmacokinetic data. *Anaesthesia* 1983;38:61–2.
- [37] Dundee JW, Fee JP, Moore J, McIlroy PD, Wilson DB. Changes in serum enzyme levels following ketamine infusions. *Anaesthesia* 1980;35(1):12–6.
- [38] Pande G, Chaux F, Salvadori C, Farinotti M, Duvaldestin P. Thiopental pharmacokinetics in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1983;59(2):123–6.
- [39] Wight WJ, Wright PM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapacuronium bromide. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(13):1059–76.
- [40] Duvaldestin P, Agoston S, Henzel D, Kersten UW, Desmots JM. Pancuronium pharmacokinetics in patients with liver cirrhosis. *Br J Anaesth* 1978;50(11):1131–6.
- [41] Bowman WC. Neuromuscular block. *Br J Pharmacol* 2006;147(Suppl 1):S277–86.
- [42] Morgan DJ, Mc Lean AJ. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in patients with liver disease. An update. *Clin Pharmacokinet* 1995;29(5):370–91.
- [43] Jalan M, Williams R, Bernuau J. Paracetamol: are therapeutic doses entirely safe? *Lancet* 2006;368(23):2195–6.
- [44] Westphal JF, Brogard JM. Drug administration in chronic liver disease. *Drug Saf* 1997;17(1):47–73.
- [45] Camps J, Sola X, Rimola A, Parés A, Rives A, Salmeron JM, et al. Comparative study of aminoglycoside nephrotoxicity in normal rats and rats with experimental cirrhosis. *Hepatology* 1988;8(4):837–44.
- [46] Sotekkel K, Koup JR. Pharmacokinetics of ceftriaxone in patients with renal and liver insufficiency and correlations with a physiologic nonlinear protein binding model. *Am J Med* 1984;77:26–32.
- [47] Westphal JF, Brogard JM. Clinical pharmacokinetics of newer antibacterial agents in liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1993;24:46–58.
- [48] Mouton JW, Van den Anker JN. Meropenem clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1995;28:275–86.
- [49] Leader WG, Chandler MH, Castiglia M. Pharmacokinetic optimisation of vancomycin therapy. *Clin Pharmacokinet* 1995;28:327–32.
- [50] Periti P, Mazzi T, Mini E, Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin Pharmacokinet* 1992;23:106–31.
- [51] Ljungberg B, Nilsson-Ehle I, Ursing B. Metronidazole: pharmacokinetic observations in severely ill patients. *J Antimicrob Chemother* 1984;14:275–83.
- [52] Wagner C, Graninger W, Presterl E, Joukhdar C. The echinocandins: comparison of their pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical applications. *Pharmacology* 2006;78(4):161–77.
- [53] Morse GD, Shelton MJ, O'Donnell AM. Comparative pharmacokinetics of antiviral nucleoside analogues. *Clin Pharmacokinet* 1993;24:101–23.
- [54] Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Pharmacokinetic changes in critical illness. *Crit Care Clin* 2006;22(2):255–71.
- [55] Ochs HR, Greenblatt DJ, Eckardt B, Harmatz JS, Shader RI. Repeated diazepam dosing in cirrhotic patients: cumulation and sedation. *Clin Pharmacol Ther* 1983;33(4):471–6.
- [56] Spiss CK, Krenn CG, Stelzer H, Huemer G, Langle F, Zimpfer M. Anesthesia for patients with liver failure. *Acta Anesth Scand* 1996;40:17–20.