

I) Introduction

Le foie est l'organe clef du métabolisme des médicaments grâce notamment aux **cytochromes P450** qui lui permet de métaboliser des substances exogènes. Le foie est donc sensible à l'effet des médicaments, mais il peut aussi souffrir d'atteinte de type infection virale ect...

Cytochromes atteints = insuffisance hépatocellulaire => diminution de la biotransformation.

Voies biliaires atteintes = cholestase => diminution des excrétions et de la biotransformation.

Modifications cinétiques de l'insuffisance hépatique :

- Augmentation de la biodisponibilité
- Ralentissement de l'absorption digestive
- Diminution de la fixation aux protéines
- Augmentation du volume de distribution
- Diminution des biotransformations

Pour un organe on a :

Clairance = Débit sanguin de l'organe(Q) × Coefficient d'extraction de l'organe (Eh)

$$E_H = \frac{f_u \times Cl_{int}}{Q_H + f_u \times Cl_{int}}$$

Médicaments pour lesquels $E > 0,7$: la clairance hépatique ne dépend que du débit sanguin hépatique => cirrhose principalement

Médicaments pour lesquels $E < 0,3$: la clairance hépatique dépend de la fraction libre et de la clairance intrinsèque => hépatite et un peu cirrhose.

Ce qu'il faut retenir :

- Clairance hépatique diminuée dans la cirrhose sauf pour les médicaments de nature acide faible à fixation protéique importante (>90%) et E faible.
- Fixation protéique diminuée dans la cirrhose, corrélativement à l'hypo-albuminémie -> augmentation de la fraction libre augmentation Vd (volume de distribution) et Cl si E est faible et diminution des concentrations en médicament. Conséquence des fonctions des modifications respectives de FP, Cl, Qh
- Excrétion biliaire diminuée dans l'hépatite (aiguë>chronique)
- Réactions CYT P450 dépendantes sont plus modifiées que les réactions de conjugaison : glucorono Conjugaison peu modifiée, sulfo/glutathion C. et acétylation plus altérée.
- La biodisponibilité des médicaments à EH élevé est augmentée par diminution de Cli et par les shunts (cirrhose). Pour les médicaments à EH élevé, il est intéressant de faire une dose de charge pour saturer les sites de métabolisation pour ne pas laisser le patient sous-dosé pendant des périodes trop longues.

II) Les hépatites médicamenteuses :

Un risque d'hépatotoxicité faible (1/100 à 1/10 000), mais sans doute sous-estimé.

La polymédication et des mécanismes génétiques ou acquis se surajoutent à la toxicité intrinsèque des drogues, notamment chez le sujet âgé.

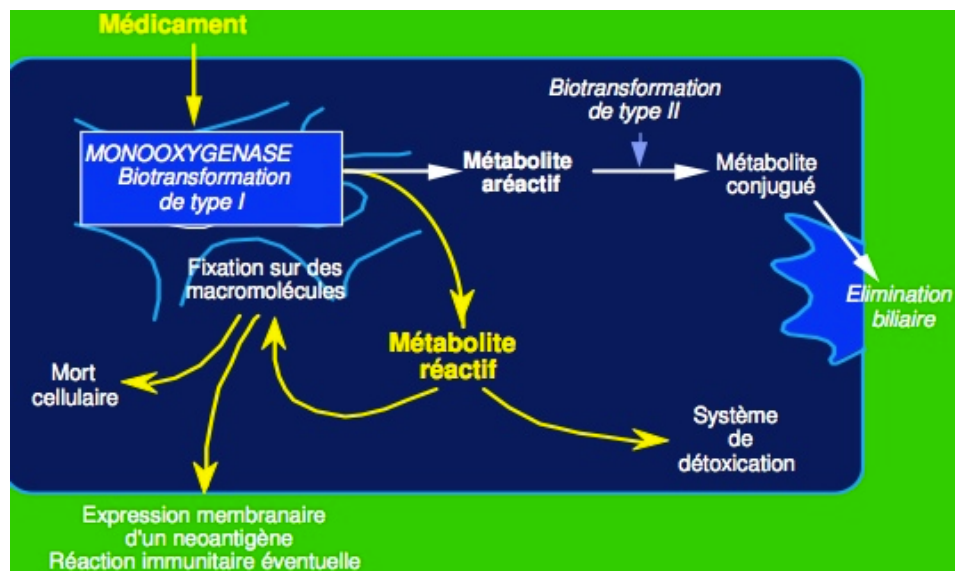
Pourquoi le foie semble-t-il plus exposé que d'autres organes :

- débit sanguin élevé d'ou la présence massive du xénobiotique dans le foie.
- L'hépatocyte est le siège quasi-exclusif de la biostranformation des xénobiotiques liposolubles
- Le foie est donc particulièrement exposé à l'éventuelle toxicité de composés parents et de leurs métabolites.

Cellules impliquées dans l'hépatotoxicité des médicaments			
Hépatocyte	Cholangiocyte	Cellule endothéliale	cellules Ito
<ul style="list-style-type: none"> • hépatite aiguë • cholestase • hépatite chronique • cirrhose • stéatose • phospholipidose • stéatohépatite • hépatite granulomateuse 	<ul style="list-style-type: none"> • cholangite aiguë • cholangite chronique • cholangite sclérosante 	<ul style="list-style-type: none"> • maladie veino-occlusive • dilatation sinusoidale • péliose • syndrome Budd Chiari 	<ul style="list-style-type: none"> • fibrose périsinusoidal

Les types d'atteintes hépatiques :

- Tous les aspects clinico-biologiques des hépatopathies sont possibles, de l'hépatite aiguë (incluant l'hépatite fulminante) à l'hépatite chronique active avec ses risques de cirrhose.
- On retrouve parfois une nécrose hépatocellulaire, une cholestase ou un syndrome mixte
- L'administration prolongée du médicament peut entraîner une hépatite chronique ou une cirrhose et des lésions chroniques peuvent également survenir malgré l'arrêt du médicament lorsque le médicament persiste longtemps dans le foie.



III) La toxicité directe

Elle est caractérisé par :

- la possibilité de reproduction expérimentale
- une relation dose-effet significative
- une relative constance de l'apparition des complications et des types de lésions histologiques (ex. paracétamol)

Normalement 85% du paracétamol est pris en charge par le métabolisme de phase II avec une évolution vers des dérivés sulfatés ou glucoroné qui sont non toxiques. Mais une petite partie est métabolisée par une voie annexe qui passe par le CYTP 2A notamment et qui va conduire à un métabolite très réactif qui est pris en charge par le glutathion. Mais si l'organisme est dépassé dans ces mécanismes de défense et si la prise est trop importante ces métabolites réactifs vont s'accumuler et conduire à une toxicité.

Si on a une induction enzymatique du CYTP 2A, on va avoir une augmentation de la voie métabolique annexe.

Différents types d'hépatopathies médicamenteuses	
Types d'atteintes	Mécanismes d'atteintes
Hépatite aiguë cytolytique	toxicité du métabolite, immuno-allergie médié par le métabolite
hépatite aiguë cholestatique	auto-immunité liée au métabolite
hépatite aiguë granulomateuse	allergie
cholestase	interférence avec la sécrétion biliaire
stéatose macrovacuolaire	diminution de la sécrétion lipidique
stéatose microvésiculaire	inhibition de la BetaOx des acides gras
stéatose phospholipidose	inhibition des phospholipases lysosomiales
hépatite subaiguë & chronique	péroxydation lipidique simple
cirrhose	réaction immune médiée par le métabolite
cholangiolaires	destruction auto-immune des canaux biliaires
Vasculaires	thrombose artérielle, Toxicité directe, atteinte endothéliale, obstruction crurorique
Adénome : hyperplasie nodulaire focale	mécanisme indéterminé

Mécanismes de protection :

De nombreux systèmes de protection évitent l'hépatotoxicité des médicaments :

- Inactivation des CYT P450
- Les voies normales du métabolisme qui conduisent à détoxifier le médicament par des réactions de phase I et II
- Epoxyde d'hydrolase (enzyme hépatique) transforment les époxydes réactifs (radicaux libres) en dihydrodiols stables
- Conjugaison au glutathion
- Protection contre la peroxydation lipidique (glutathion, glutathion peroxydase et transférase)
- Protection des différentes formes instables de l'oxygène (superoxyde dismutase et catalase)

Ces mécanismes sont globalement dépassés en cas d'intoxication trop importante. Par opposition à la toxicité directe, on définit l'idiosyncrasie (= réaction immuno-allergique).

- L'idiosyncrasie est non reproductible, semble indépendante de la posologie (n'est pas dose dépendante), survient chez certains individus du fait de facteurs génétiques (polymorphisme génétique) ou acquis (hépatopathie sous-jacente, dénutrition).
- Les hépatites idiosyncrasiques peuvent s'accompagner d'un tableau immuno-allergique associant fièvre, éruption cutanée et hyperéosinophilie (marqueur fidèle de ce type de réaction allergique)
- Les hépatites immuno-allergiques sont imprévisibles sauf si on sait que le patient est allergique à un médicament qu'il ne faut donc pas utiliser. Les médicaments ou métabolites vont se fixer à une protéine pour créer un néo-antigène qui induira une immunisation spécifique responsable d'une atteinte hépatique.

Mais il n’y a pas que les médicaments qui sont concernés : Hépatotoxicité de Tusanqi :

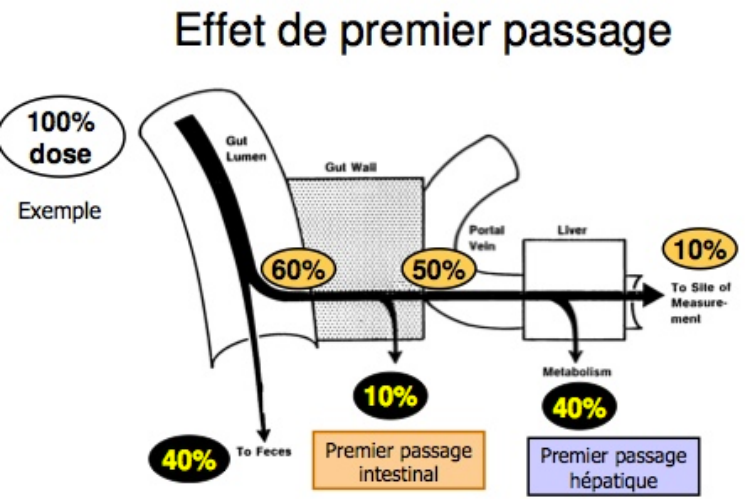
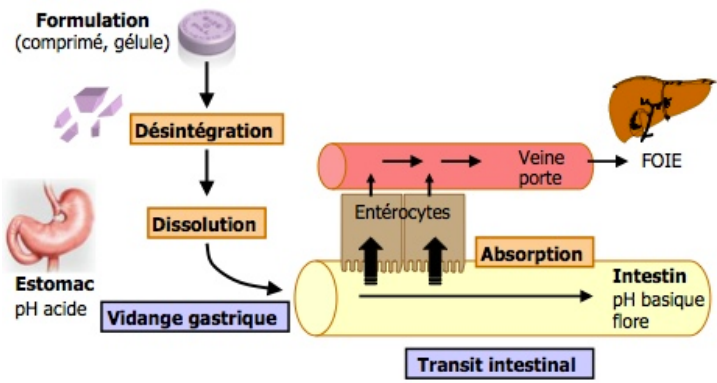
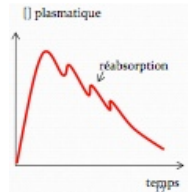
- Préparation traditionnelle chinoise antalgique
- Plus de 50 cas de maladie véno-occlusion
- Toxicité liée à confusion entre Gynora segetum et Sedum aizoon
- Gynora segetum contient des alcaloïdes de la pyrrolizidine toxiques et qui donnent des métabolites toxiques qui vont se fixer sur les protéines environnantes au sein des hépatocytes => diagnostique de certitude.

ABSORPTION : La voie orale

Cycle entéro-hépatique : Excrétion dans la bile de certains médicaments (ex : rifampicine) : concerne les médicaments polaires et les médicaments conjugués. Les médicaments passent par le foie, sont excrétés par les canalicules biliaires et reviennent dans l’intestin. Ils sont alors susceptibles d’être réabsorbés de nouveau au niveau hépatique : c’est le cycle entéro-hépatique qui a pour effet de prolonger la durée de persistance du médicament.

Médicaments conjugué : conjugaison d’un groupement chimique du médicament avec une molécule endogène (acide glucuronique, sulfate, acétyl) : complexe plus polaire et soluble => élimination facilitée

Sur les courbes pharmacocinétiques au lieu d’avoir une élimination qui est régulière, on a des petits retours systématiques avec des remontées, comme si on avait ré administré un peu de médicament, c’est l’effet du cycle.



ELIMINATION : Clairance hépatique

Paramètre représentant la capacité d’épuration du sang d’un xénobiotique:

Par un organe particulier (rein, foie, autres) : $Cl_{hep} = Cl_{(métabolisme)} + Cl_{(excrétion\ biliaire)}$

Ou par l’organisme entier clairance systémique: $Cl_{totale} = Cl_{hep} + Cl_{rein} + Cl_{autres}$

$$CL = Q \times E = Q \times \left(\frac{C_{entrée} - C_{sortie}}{C_{entrée}} \right)$$

- E compris entre 0 et 1 => $CL_{max} = Q$
- Clairance totale: $Q = \text{débit sanguin cardiaque}$
 - $C_{entrée} = \text{conc. aortique approximée par conc. veine jugulaire}$
- Clairance d’un organe: $Q = \text{débit sanguin de l’organe}$
 - $C_{entrée} = \text{concentration artérielle pour reins}$
 - $C_{entrée} = \text{concentration veine porte pour le foie}$

$$CL_{organe} = \frac{\text{vitesse élimination}}{C_{site\ d'élimination}} = \frac{Q_{organe} \cdot (C_{entrée} - C_{sortie})}{C_{entrée}} = E_{organe}$$

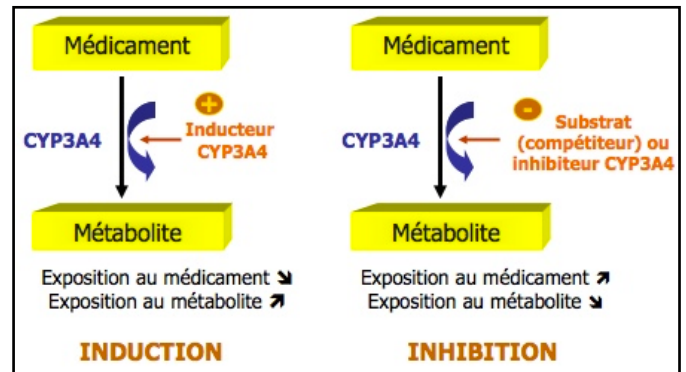
Réactions de phase 1 : modification de la structure de la molécule : oxydation, réduction, dé-alkylation, hydrolyse (estérase) en dehors du foie le plus souvent

Réaction de phase 2 : ajout de groupements, conjugaison : glucuronidation, sulfoconjugaison, acétylation, méthylation

Enzymes : inhibition, induction, interaction médicamenteuses ; influence des gènes, environnement ; variabilité inter et intra individuelle.

Le CYP 3A4 est le plus impliqué dans le métabolisme des médicaments.

Quand un médicament a plusieurs types de voies métaboliques, on a moins de risque de surdosage ou de sous-dosage et d'interaction médicamenteuse.



IV) Les médicaments de l'hépatite C

Jusqu'à aujourd'hui le traitement officiel de l'hépatite C se fait par l'**association ribavirine-interféron** et est très efficace. C'est important puisque l'hépatite C est l'infection virale la plus répandue dans le monde, plus importante que le SIDA et il y a d'ailleurs beaucoup de patients qui sont co-infectés par le VIH et le VHC.

La RIBAVIRINE :

- Analogue nucléosidique de la purine
- Forme **active** : ribavirine **triphosphate**
- **Effet anti-viral** : réplication virale (faible ; 0,3log), 2'5' OAS en synergie avec l'interféron,
- **inhibition de l'IMPDPH** et donc la réplication qui a besoin de cette enzyme ne peut plus se faire
- Réduction de synthèse de GTP, mutations possibles (NS5b)
- Mécanisme d'action mal connu.

L'association ribavirine-interféron est plus efficace dans le temps que la ribavirine ou l'interféron seuls.

Effets indésirables de la ribavirine :

- Anémie hémolytique mais maintenant avec l'utilisation des facteurs de croissances hématopoïétiques on arrive à différer l'arrêt du traitement
- Hépatotoxique & Tératogénicité
- Toux et dyspnée
- Rash et purit
- Insomnie
- Anorexie

=> Arrêt dans 10 à 20% du cas, réduction de dose = 7 à 9%, contraception, contre-indications

Nouvelles cibles du traitement antiviral, toutes sont étudiées. Les plus avancées sont les inhibiteurs de protéases et ils ont reçu l'AMM. Les prochains devraient être les inhibiteurs de la polymérase.

Similitudes entre VIH et VHC :

- Très forte charge virale
- Résistance primaire étendue
- Résistance acquise étendue
- Danger des monothérapies
- Thérapies multi drogues

Différences entre VIH et VHC :

Non Guérissable	Guérissable avec traitement
Uniformément fatal	Pas uniformément fatal
Intégration chromosomique	Pas d'intégration dans l'ADN
Mutations de résistance répertoriées	Pas de mutations de résistance répertoriées
Existence de réservoir	Pas de réservoir identifié
Traitement avec trois molécules au minimum	Traitement avec deux molécules au minimum
Traitement à vie	Traitement limité (48 à 72 semaines)

Le principal objectif en ce qui concerne l'hépatite C est de réussir à guérir les patients qui ne répondent pas au traitement ribavirine-interféron et essayer de réduire la durée des traitements (1 à 2 ans).

Comment prévenir les interactions médicamenteuse, notamment chez les patients co- infectés VIH VHC :

- Prudence lors de l'instauration de tout nouveau traitement
- Connaitre le métabolisme des nouvelles molécules anti-VHC
- Savoir quels peuvent être les sources d'informations si nécessaire
- Comparer les profils métaboliques des médicaments que l'on souhaite associer avant de commencer le traitement

En pratique :

- Evaluation soigneuse des co-médications
- Arrêt ou remplacement des médicaments à interactions
- Si impossible : contreindication au traitement /traitement moyennant surveillance spécifique

Quelle que soit l'anti-protéase utilisée, il est vivement déconseillé de :

- Diminuer la posologie de cette anti-protéase
 - De reprendre le traitement après un arrêt temporaire
- au risque de voir apparaître des résistances virales possiblement définitives.

Les inhibiteurs de protéases notamment interagissent beaucoup avec les autres médicaments et sont capables d'inhiber leur métabolisme.

Les inhibiteurs de protéase :

Le bocéprévir et le telaprévir sont des inhibiteurs de la protéase NS3/4A du virus de l'hépatite C. Ils ont obtenus l'AMM chez des patients mono-infectés et sont en cours d'essais clinique chez les co-infectés. Chacun d'eux est utilisé en association avec le peginterféron alpha et la ribavirine. Leur mécanisme d'action est comparable à celui des inhibiteurs de la protéase du VIH.

Nouvelles molécules anti-VHC :

- La thérapeutique conventionnelle par IFN + ribavirine ne permettent en général pas d'obtenir une réponse virologique chez 50% des patients
- Il était donc nécessaire de développer de nouvelles drogues pour augmenter cette efficacité
- Nouvelle classe : inhibiteurs de la sérine protéase du VHC telaprévir et boceprévir viennent d'obtenir leur AMM
- En effet les résultats de la trithérapie IP + IFN et ribavirine ont été convaincants.

Résultats en clinique : pour le boceprévir on a évalué l'indétectabilité du virus obtenu chez les patients et pour le télaprevir on a évalué la réponse virale soutenue et on voit dans les 2 cas une réponse qui est nettement améliorée lorsque l'on ajoute du boceprévir ou du télaprevir à l'association ribavirine-interféron.

Le boceprévir et le télaprevir ne se comportent pas de la même manière sur le plan pharmacocinétique.

Pharmacocinétique du Bocéprevir :

=> Plusieurs voies de métabolisation :

- Métabolisation principale : voie AKR (aldo-kéto réductase)
- En partie métabolisée par CYP 450/A5
- Substrat et inhibiteur Pgp donc possibilité d'interactions médicamenteuses

=> Pharmacocinétique :

- 75% liaison aux protéines plasmatiques
- Temps de demi-vie : 3,4h (courte donc administration 3X par jour)
- Elimination : fèces 79% et urines 9%

Contre-indication Boceprévir :

- Médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A4/5 et AKR
 - Pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements graves et/ou engageant le pronostic vital
- => Médicament à marge thérapeutique étroite

Pharmacocinétique du télaprevir :

=> Une voie de métabolisation largement majoritaire

- **CYT P450** : substrat CYP3A4 et Pgp
- Inhibiteur sélectif CYP3A4/5 isozymes
- Substrat et inhibiteur Pgp

=> Pharmacocinétique

- 75% liaison aux protéines plasmatiques
- Temps de demi-vie : 3,4h (courte donc administration 3X par jour)
- Elimination : fèces 79% et urines 9%

Pour le **boceprévir**, la prise du médicament au cours d'un repas permet l'augmentation de 60% de la biodisponibilité peut importe la nature du repas.

Avec le **télaprevir** c'est différent il peut y avoir une modification par la prise d'un repas mais celui-ci doit être essentiellement lipidique qui va améliorer de 20% la biodisponibilité ; par contre en absence de repas on a une perte très importante de biodisponibilité – 73%.

Il va y avoir l'impact sur des populations particulières, à risque. Pour le sujet âgé, on ne sait pas si ça modifie les propriétés d'élimination de ces médicaments. Pour les insuffisants hépatiques et rénaux peu de modification significative pour le boceprévir. Pour le télaprevir l'élimination est réduite (50% de la biodisponibilité) par l'insuffisance hépatique => il faut donc faire une adaptation de posologie. Chez l'insuffisant rénal c'est globalement pareil (modification de 10 à 20%), avec le télaprevir.

Effets secondaires :

- Telaprevir : rash 37%(sévère 7%), anémie => arrêt effets secondaires 13-20%
- Boceprevir : anémie X2 (50%), dysgueisie, vomissement => arrêt effets secondaires 9-19%

L'impact des associations médicamenteuses : exemple le bocéprevir en présence d'Efavirenz (anti rétroviral) qui a des propriétés inductrices enzymatiques du CYP 3A4 qui entraînent des modifications qui ne semblent pas très significatives puisque le boceprévir est principalement métabolisé par des AKR.

Le télaprevir : même si des interactions existent, elles n'ont pas forcément de significations cliniques. Si on met télaprevir + méthadone, on perd 80% de l'exposition à la méthadone, par contre le rapport fraction libre/fraction liée reste inchangé et on a donc pas de modification significative de l'impact du traitement associé il n'est pas nécessaire de modifier la posologie Néanmoins, on recommande de surveiller les patients sur le plan clinique.

La rifampicine qui est le médicament de référence en induction enzymatique réduit l'exposition au télaprevir de presque 100% => contre-indication, la différence étant trop importante.

Interaction avec les immunosuppresseurs : les patients qui ont une hépatite C très avancée vont nécessiter une transplantation hépatique. La présence de télaprevir et d'immunosuppresseurs (cyclosporine ou tacrolimus) se traduit par une multiplication de l'AUC (70X plus importante en présence de tacrolimus) => il faut donc modifier les posologies.

On note aussi des interactions importantes avec des contraceptifs oraux ; avec des plantes (millepertuis).

Quand on traite une infection virale (dont l'hépatite C) il faut tenir compte de 3 choses :

- le patient,
- le virus
- le médicament

Avec ce virus, on sait qu'il y a au début des virus mutants formés par la population virale qui seront probablement résistants au traitement donc si l'on fait un traitement antiviral en monothérapie ou sous-dosé on risque d'éliminer les virus les plus sensibles et de laisser les virus les plus résistants qui va se multiplier dans l'organisme et on a plus aucune chance de pouvoir traiter le patient correctement. Il faut donc utiliser des posologies correctes et faire des traitements en polythérapies.

L'avenir des traitements de l'hépatite C est surtout les anti-protéases (télaprevir et boceprevir) mais échappement rapide et développement de résistances en monothérapies. Augmentation de la réponse avec traitement 24 semaines seulement si associé avec IFN et ribavirine. On étudie aussi les inhibiteurs de polymérase dont les résultats sont intéressants.

L'avenir actuel est aux trithérapies.