

Analgésie parentérale et ALR pour les populations à risques : exemple du cirrhotique

Dr G Wallon¹, Dr E Jean-Bart², Pr F Aubrun^{1,*}

¹ *Service d'Anesthésie Réanimation, Groupe Hospitalier Nord de Lyon, Groupe Hospitalier Nord (Hospices Civils de Lyon), Hôpital de la Croix-Rousse, 103, Grande Rue de la Croix-Rousse, 69004 Lyon*

² *Service de Pharmacie, Groupe Hospitalier Nord de Lyon, Groupe Hospitalier Nord (Hospices Civils de Lyon), Hôpital de la Croix Rousse, 103, Grande Rue de la Croix-Rousse, 69004 Lyon*

Auteur correspondant : frédéric.aubrun@chu-lyon.fr

POINTS ESSENTIELS

- En cas d'administration de morphiniques chez un cirrhotique grave, la posologie doit être réduite et/ou l'intervalle entre les doses, augmenté. En cas de décompensation, le choix doit de porter vers le rémifentanyl ou le fentanyl.
- L'absence de métabolisme hépatique de la gabapentine et de la prégabaline permet leur utilisation chez le patient cirrhotique sans modification de la posologie. C'est sans doute le cas également de la kétamine aux doses anti-hyperalgésiques.
- Les doses de paracétamol doivent être réduites chez le cirrhotique stable à 3 voire 2 gr/24h
- Le néfopam doit être utilisé avec prudence même si sur le plan théorique, aucune adaptation des doses n'est requise.
- La prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens pour le traitement des douleurs ou de syndromes inflammatoires est strictement contre-indiquée chez le patient cirrhotique.
- La morbi-mortalité périopératoire chez le patient cirrhotique est liée à la gravité de l'hépatopathie et non au choix de la technique anesthésique.
- La mise en place et le retrait d'un cathéter dans l'espace péri-dural chez un patient cirrhotique requièrent un bilan d'hémostase normal (TP > 50 % ; INR < 1,5 ; TCA < 40 et plaquettes > 80G/L) et probablement d'un thromboélastogramme normal.
- L'administration d'anesthésiques locaux en injection unique ne requiert pas d'adaptation posologique chez le cirrhotique. Par contre, en cas d'administration prolongée ou répétée, il semble nécessaire de réduire les posologies et d'effectuer une surveillance accrue de la survenue d'une toxicité systémique.

INTRODUCTION

La cirrhose est la conséquence de la lésion chronique des hépatocytes quelle que soit la cause. Elle se caractérise par une fibrose mutilante détruisant l'architecture normale du foie et isolant des nodules hépatocytaires de structure anormale [1]. La cirrhose non compliquée est une phase pendant laquelle les patients sont généralement asymptomatiques ou peu symptomatiques. Dans ce cas et selon la Haute Autorité de santé (HAS), la majorité des médicaments peut être prescrite aux posologies usuelles recommandées chez les malades sans cirrhose (grade C) [2]. Cependant, certains médicaments peuvent nécessiter des précautions particulières d'utilisation comme un ajustement de posologie, en raison d'une diminution du métabolisme hépatique et/ou d'une susceptibilité accrue. D'autres médicaments ne sont pas indiqués, notamment en cas de signes d'hypertension portale. Il s'agit des neurosédatifs et psychotropes, y compris les antiémétiques centraux, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens parmi les médicaments utilisés en analgésie ou en anxiolyse périopératoire.

La pharmacocinétique en cas de cirrhose compliquée est diversement perturbée, ce qui rend difficile la prédictibilité, tant au niveau des agents les plus adaptés que des doses nécessaires à une bonne gestion des patients. La plupart des agents d'anesthésie administrés lors de l'induction sont à métabolisme hépatique, mais la disparition de leur effet est plutôt fonction de leur distribution que de leur métabolisme. Un rappel sur les mécanismes de transformation hépatique des médicaments est nécessaire avant de décrire les conséquences d'une insuffisance hépatique sur l'administration des agents antalgiques puis de donner plusieurs exemples.

BIOTRANSFORMATION HÉPATIQUE DES MÉDICAMENTS

La plupart des médicaments sont apolaires (hydrophobes) et doivent, pour être éliminés par les urines ou par la bile, subir une transformation hépatique afin de les rendre hydrophiles et donc plus polaires. Les réactions sont de type « oxydation », « réduction », « hydrolyse » et « conjugaison » [3,4].

Dans les trois premiers cas, il s'agit de biotransformations de phase I et dans le dernier cas, une réaction de phase II. Le système des isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) assure l'oxydation de plus de la moitié des médicaments à métabolisme hépatique. À titre d'exemple, une sous-famille, le CYP 2D6 assure la biotransformation de la codéine en morphine (Fig 1), et donc l'efficacité de l'antalgique de pallier II. Concernant la biotransformation hépatique, il s'agit de réactions de type glucurono- ou sulfo-conjugaison. À ce titre, le paracétamol est métabolisé par glucurono-conjugaison.

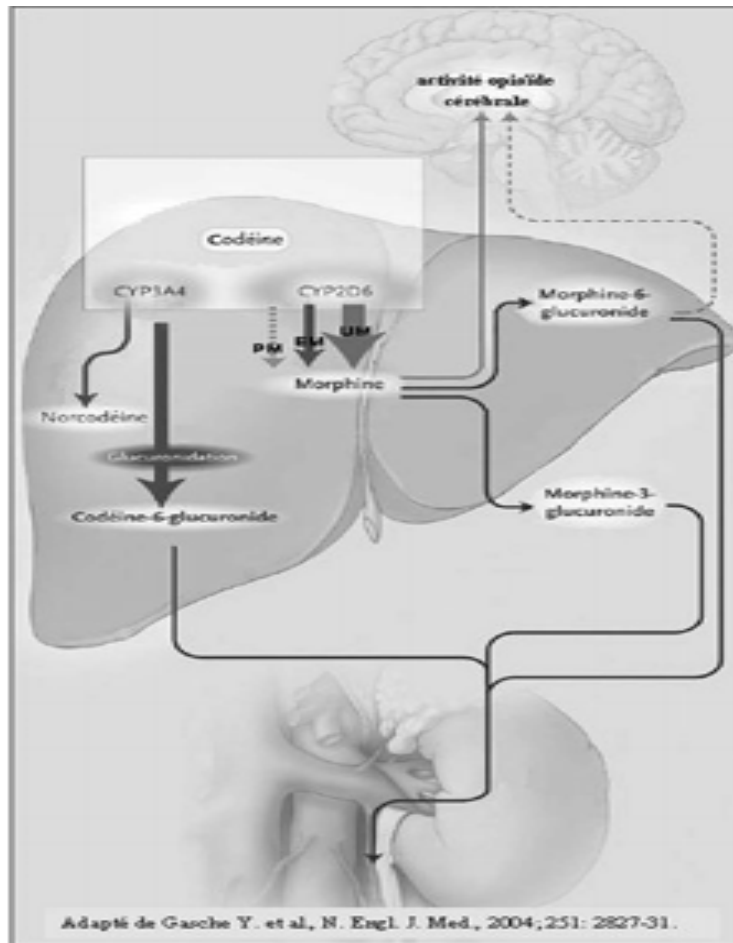


Fig 1 : Biotransformation de la codéine en morphine au niveau hépatique. Le métabolisme dépend de l'activité enzymatique cytochrome P2D6. On distingue quatre catégories de métaboliseurs : les lents (PM) ayant une déficience complète en enzyme (5-10% de Caucasiens), les métaboliseurs intermédiaires (IM) ayant une activité enzymatique réduite (10-15% des Caucasiens), les bons métaboliseurs (EM) avec une activité enzymatique normale (60-70% Caucasiens) et les métaboliseurs ultrarapides (UM) au métabolisme accéléré (1-10% des Caucasiens)

CONSÉQUENCES PHARMACOLOGIQUES EN CAS D'INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Il existe trois facteurs intervenant dans la clairance hépatique (Cl_H): la clairance intrinsèque (Cl_{int}) (efficacité des systèmes enzymatiques de métabolisme du médicament), le débit sanguin hépatique (Q_H), et la fraction libre des médicaments (non liée aux protéines plasmatiques) : f_u .

$$Cl_H = Q_H \times [Cl_{int} \times f_u / Q_H + Cl_{int} \times f_u].$$

De même, on détermine le coefficient d'extraction hépatique en divisant la clairance hépatique par le débit sanguin hépatique: $E_H = Cl_{int} \times f_u / Q_H + Cl_{int} \times f_u$

Plusieurs cas de figure apparaissent alors : les médicaments ayant une E_H basse ont une élimination qui dépend de l'activité des enzymes de biotransformation et leur élimination est peu influencée par le débit sanguin hépatique, ce qui n'est pas le cas des médicaments ayant un fort coefficient d'extraction hépatique. Dans ce cas-là, la clairance du médicament est

fortement dépendante du débit sanguin hépatique. C'est l'effet de premier passage hépatique des médicaments administrés par voie orale. Chez le cirrhotique, cette variable est justement défaillante, ce qui pénalise les agents dont l' E_H est élevé. Ce phénomène est d'ailleurs aggravé par les shunts ou dérivations porto-caves. Il existe enfin des médicaments dont la clairance dépend à la fois du débit sanguin hépatique et de l'extraction [5].

Concernant la diminution de la clairance hépatique, elle peut être liée à la réduction du débit sanguin hépatique ou à la diminution de la quantité d'hépatocytes et dans ce cas, les réactions de phase I sont altérées avant les biotransformations de phase II. Les zones centrolobulaires sont atteintes en priorité par rapport aux zones périportales.

Le volume de distribution des médicaments est altéré. Ce phénomène est lié à la rétention hydrosodée mais également à l'augmentation de la fraction libre en médicaments. Ainsi, les médicaments très hydrosolubles ont un volume de distribution très augmenté et il faut en théorie administrer à l'induction, une dose plus élevée que chez le sujet à fonction hépatique normale. À l'opposé, l'effet pharmacologique des agents très liposolubles dépend des phénomènes de redistribution, ce qui implique la réduction des doses de réinjection et/ou l'augmentation de l'intervalle entre celles-ci. Le risque est bien entendu l'augmentation de la durée d'action de ces médicaments.

À noter le fait que les insuffisants hépatiques ont assez souvent une fonction rénale détériorée ce qui implique également de tenir compte de cette situation pour le calcul des modalités d'administration des médicaments chez un cirrhotique dont une cholestase peut également contribuer à réduire l'excrétion biliaire des médicaments.

PHARMACOCINÉTIQUE ET ADAPTATION DES POSOLOGIES DES THÉRAPEUTIQUES MÉDICAMENTEUSES CHEZ LE CIRRHOTIQUE

La prescription de médicament chez les sujets insuffisants hépatiques (IH) est une problématique qui requiert pour choisir les doses, de recourir à différentes sources d'information qu'ils s'agissent des mentions légales ou des données de la littérature. Concernant ce type de patient, la pharmacocinétique de nombreux médicaments va être modifiée ce qui nécessitera pour le clinicien d'adapter les posologies. Ceci est parfois proposé en fonction du degré de l'insuffisance hépatique : légère, modérée ou sévère. Le score de Child-Pugh est un des moyens de coter la gravité de l'insuffisance hépatocellulaire en cas de cirrhose [4]. Par ailleurs, ce score n'est utilisé de façon obligatoire dans les études cliniques que depuis 2003, et la quantité de médicaments ayant des données concernant l'adaptation posologique des thérapeutiques utilisant ce score est limitée [6-7].

En pratique, peu de recommandations ont été mises en œuvre et pour nombre de spécialités actuellement disponibles, ces informations font défaut. La conduite à tenir avant d'adapter les posologies chez le patient insuffisant hépatique est de se poser un certain nombre de questions tenant compte des particularités pharmacocinétiques du médicament et du patient. La connaissance actuelle de ces particularités chez le patient insuffisant hépatique (IH) permet d'établir une démarche dans la réflexion concernant une adaptation des posologies. Par ailleurs, des données sont disponibles que ce soit dans la littérature ou dans les mentions légales, mais celles-ci sont dispersées et actuellement aucune base de données les regroupant

n'a été mise en œuvre. L'objectif est de décrire ce qu'il faut retenir des particularités pharmacocinétiques des médicaments et de proposer des conduites à tenir à l'aide des différentes sources documentaires utilisées.

AGENTS ANTIHYPERALGÉSQUES ET ANXIOLYTIQUES :

- **Agents anesthésique et antihyperalgésique : la kétamine.**

Bien que son métabolisme soit hépatique, cet acide faible dérivé de la phencyclidine peu soluble dans l'eau, mais bien plus liposoluble que le thiopental, a été très peu étudié chez le cirrhotique. Sa clairance est totale voisine de celle de la clairance hépatique ce qui laisse présager que toute diminution du Q_H influe sur la Cl de la kétamine. En revanche, utilisée aux faibles posologies dans le cadre de son action antihyperalgésiante, la kétamine ne semble pas nécessiter d'ajustement de posologies en cas d'insuffisance hépatique, même si aucune étude ne permet de guider l'utilisation de ce médicament dans cette population [8-9]. Une hypoalbuminémie n'a que peu d'influence sur cet agent faiblement fixé à l'albumine (12 %).

- **Gabapentine et prégabaline**

La plupart des agents anticonvulsivants sont métabolisés au niveau du foie par les cytochromes et excrétés par voie rénale. Ce n'est pas le cas de la gabapentine. Après absorption orale, la gabapentine ne se lie pas aux protéines plasmatiques et il n'existe aucune donnée prouvant que ce médicament soit métabolisé chez l'homme. La gabapentine n'exerce aucun effet inducteur sur les oxydases à fonction mixte responsables du métabolisme des médicaments. Elle est éliminée sous forme inchangée uniquement par voie rénale. La demi-vie d'élimination de la gabapentine est indépendante de la dose et est en moyenne de 5 à 7 heures. Il n'existe par conséquent aucune modification de la posologie chez le patient cirrhotique, la seule limitation concerne l'insuffisance rénale qui impose une adaptation des doses à la baisse. Outre l'insuffisance rénale, les seuls inconvénients de la gabapentine concernent les effets indésirables : sédation, nausées, somnolence qui peuvent également traduire une décompensation de la fonction hépatique d'un patient cirrhotique.

La prégabaline est très faiblement métabolisée chez l'Homme puisque 98 % de la dose administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les urines. En revanche, elle est éliminée par voie rénale avec une demi-vie d'élimination de 6,3 heures. Une adaptation des doses chez des patients présentant une dégradation de la fonction rénale ou traités par hémodialyse est donc nécessaire. Il n'existe pas de modification de la posologie chez l'insuffisant hépatique bien qu'aucune étude n'ait été réalisée sur la pharmacocinétique de la prégabaline dans ce cas précis.

- **Benzodiazépines**

Le diazépam subit un métabolisme de phase I (système des monooxygénases). Sa clairance hépatique est en revanche indépendante du Q_H et donc son coefficient d'extraction hépatique

est faible. La fraction libre augmente et la demi-vie d'élimination double, ce qui augmente le risque d'accumulation tant en prise unique qu'en administrations répétées. Quant au midazolam, son métabolisme est également de phase I. On observe en cas de cirrhose une augmentation de la fraction libre et de la demi-vie d'élimination avec une augmentation de la sensibilité à cet agent, liée peut-être à une modification pharmacodynamique de la sensibilité des récepteurs à cet agent. Outre le fait que le midazolam peut aggraver l'encéphalopathie, son efficacité est inférieure à celle du propofol en cas de sédation pour endoscopie digestive : avec le midazolam, le délai de récupération est plus long [10].

- **Protoxyde d'azote (N₂O).**

Administré seul, le N₂O ne modifie pas le débit sanguin hépatique. Il a une influence sur ce dernier lorsqu'il est associé aux autres agents anesthésiques. De plus, le métabolisme hépatique du protoxyde d'azote est négligeable. En utilisation aiguë, il n'existe aucune toxicité hépatique du N₂O.

AGENTS ANTALGIQUES (TABLEAU 1)

- **Morphiniques.**

Les morphiniques doivent être en règle générale évités en cas de cirrhose décompensée car ils peuvent contribuer facilement à précipiter le patient vers un état de décompensation hépatique, en particulier s'il présente une hypertension portale ou une encéphalopathie. En effet, le métabolisme de ces antalgiques dépend en majorité de la fonction hépatique et rénale. Ainsi, la codéine et l'hydrocodone sont principalement métabolisés via le cytochrome P2D6 en métabolites actifs. Le fentanyl est transformé en norfentanyl inactif par le cytochrome P3A4. L'alfentanil, le sufentanil subissent la même voie de transformation. La mépéridine, l'oxycodone, le tramadol, la méthadone sont métabolisés par les cytochromes P2D6 et P3A4. Quant à la morphine et l'hydromorphone, elles sont glucuro-conjugées, pour l'une en métabolites (dont d'un d'eux est très puissant) et pour l'autre en hydromorphone-3-glucuronide neurotoxique. Ainsi, la plupart des morphiniques subissent une oxydation [11-13]. Il faut savoir que le métabolisme des médicaments via les cytochromes, peut varier en situation normale du fait d'un polymorphisme et donc de variations d'ordre génomique. À ce titre, il n'existe pas de données concernant les facteurs d'aggravation de ces polymorphismes en cas de défaillance hépatique.

Bien que la glucuroconjugaison semble moins atteinte, il n'en demeure pas moins que la clairance de la morphine est diminuée, et sa ½ vie d'élimination est doublée (3 à 4 h vs 1,5 à 2 h), exposant à un risque important de stockage en cas de cirrhose décompensée [13]. Rappelons que cet opioïde a un coefficient d'extraction hépatique élevé (0,76) [14], et une biodisponibilité plus élevée en cas de cirrhose et de dysfonction hépatique, exposant les patients à un risque de dépression respiratoire.

Dans le cas de la méthadone, le coefficient est faible et la liaison aux protéines plasmatiques élevée [14], la biodisponibilité sera préservée, mais la clairance hépatique peut être affectée et exposer les patients à ses effets toxiques [11].

Pour le rémifentanyl, il s'agit du seul morphinique utilisé en chirurgie et en réanimation dont le métabolisme est indépendant de celui du foie (estérases plasmatiques non spécifiques plasmatiques et tissulaires). Il est donc fortement recommandé pour l'anesthésie du cirrhotique [15]. À défaut, le fentanyl, bien que fortement lié aux protéines plasmatiques, ne produit pas de métabolite actif et peut donc être utilisé, avec toutefois une réduction des doses administrées.

Le tramadol est un inhibiteur de recapture des monoamines et un morphinique à faible affinité pour les récepteurs. Il est associé à moins de sédation, moins de risque de dépression respiratoire, mais à plus de constipation du fait de ses effets indésirables anticholinergiques. Des précautions doivent être prises chez les épileptiques du fait d'un abaissement du seuil épileptogène, mais également en cas d'associations médicamenteuses. Il faut éviter de combiner avec la morphine et avec d'autres inhibiteurs de recapture de la sérotonine car le risque est d'entraîner un syndrome sérotoninergique.

Au risque lié à l'insuffisance hépatique se surajoute le risque lié à une fonction rénale dégradée. C'est le problème de la morphine qui produit un métabolite très actif et à la $\frac{1}{2}$ vie d'élimination bien plus longue que celle de la molécule-mère : la morphine-6-glucuronide (M6G). Ce métabolite traverse la barrière hématoencéphalique et se concentre dans le LCR. Il convient donc d'adapter drastiquement les doses à la fonction hépatique ET rénale des patients afin de réduire le risque de dépression respiratoire qui peut être retardée [16].

- **Antalgiques non morphiniques.**

Le paracétamol est glucuroconjugué à hauteur de 60 à 80 % et sulfoconjugué (20 à 40 %). Les métabolites sont alors éliminés par voie rénale. Lorsque les doses dépassent les doses thérapeutiques, la voie de dégradation par sulfoconjugaison peut être rapidement saturée. Une faible proportion (moins de 4 %) est transformée par le CYP P2E1 en 2 métabolites toxiques, le p-aminophénol et la N-acétyl-p-benzoquinone-imine (NAPQI), qui sont rapidement inactivés par conjugaison au glutathion et à la cystéine. En cas de surdosage ou de capacités limitées de détoxification (déplétion en glutathion), le NAPQI s'accumule et entraîne une nécrose hépatique [17]. Le paracétamol est la première cause d'insuffisance hépatique fulminante aux États-Unis avec plus généralement une incidence de près de 50 % de l'ensemble des cas d'insuffisance hépatique avec une mortalité estimée à près de 30 % [18].

Aucune étude prospective n'existe concernant l'utilisation au long cours de paracétamol en cas de cirrhose alors que sa clairance totale de ce médicament est diminuée et la demi-vie d'élimination plus que doublée [19,20]. Certains auteurs ont évalué les conséquences d'une prescription de paracétamol (acétaminophène) sur une courte durée (13 jours) à une posologie habituelle (4 g/j) chez des patients présentant une hépatopathie chronique. Les auteurs de ce travail ancien n'ont pas retrouvé d'anomalies surajoutées à l'introduction du paracétamol et ont conclu à l'absence de contre-indication au paracétamol en cas de dysfonction hépatique sans toutefois préciser le degré d'atteinte de l'insuffisance hépatique et la durée du traitement par 4 g de paracétamol [21].

Compte tenu du faible recul en terme bibliographique, Chandok et al. recommandent (avis d'expert) en cas d'utilisation de paracétamol sur une durée de plus de 14 jours, de réduire les

doses à 3 voire 2 gr/jour chez le patient cirrhotique [11,22]. Concernant l'utilisation sur une période courte, la FDA recommande également de réduire les doses à 2 ou 3 gr/jour [11].

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont fortement liés aux protéines plasmatiques et largement métabolisés par les cytochromes. En cas de perturbation du bilan hépatique, les concentrations plasmatiques en AINS sont inévitablement élevées [11]. Si certains, AINS peuvent induire une hépatotoxicité, c'est surtout les problèmes engendrés par le métabolisme (très dépendant des cytochromes) et les effets indésirables liés à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, si précieuses au cirrhotique. L'autre risque est celui du saignement chez ces patients qui présentent des anomalies de la coagulation.

Il n'existe aucune étude évaluant les bénéfices et les risques de l'utilisation des inhibiteurs sélectifs (IS) des cyclooxygénases de type II (COX-2). Toutefois, les IS des COX-2 sont associés à une augmentation du risque cardio-vasculaire d'autant plus élevé que les patients cirrhotiques présentent des lésions de coronaropathie aussi fréquentes (voire même plus) que dans la population générale [23]. Ces médicaments sont donc très fortement contre-indiqués quel que soit le statut de la cirrhose.

Néfopam : il s'agit d'un antalgique central qui agit principalement en inhibant la recapture de la sérotonine, de noradrénaline et de dopamine. La liaison aux protéines plasmatiques est de 75 % et le métabolisme s'effectue principalement au niveau hépatique par déméthylation [24] donnant trois métabolites principaux : le déméthyl-néfopam, le N-oxyde-néfopam et le N-glucuronide-néfopam. Leur élimination est principalement urinaire. Ces métabolites ne sont pas actifs lorsque le néfopam est administré par voie parentérale. En revanche, par voie orale, l'efficacité analgésique du néfopam passe certainement par un de ses métabolites, le méthyl-néfopam. Ce médicament peut donc être utilisé, toutefois avec prudence, chez le patient cirrhotique. Le risque peut être lié à une diminution des concentrations plasmatiques en protéines entraînant une augmentation de la forme libre en néfopam. Un métabolisme hépatique très perturbé peut avoir alors des conséquences comme un surdosage en néfopam et/ou en ses métabolites.

Antalgiques	Métabolisme du médicament	Effets de l'insuffisance hépatique	Conduite à tenir
Alfentanil	Métabolisme hépatique par CYP 3A4, coefficient d'extraction hépatique de l'Alfentanil, mesuré chez l'homme est de 0,3 à 0,4, liaison aux protéines plasmatiques forte dont en majorité α 1 glycoprotéine	T1/2 allongé, fraction non liée augmentée (18,5 % vs 11,5 %), diminution de la Cl (1,60 ml/kg vs 3,06 ml/kg)	Réduire la dose de départ et augmenter avec précaution en fonction de la réponse du patient
Buprenorphine	Métabolisme hépatique CYP 3A4	Augmentation de l'activité et de l'exposition. Pas d'étude pharmacocinétique.	Adaptation peut être requise: <u>IH modérée</u> : sublingual: ajustement par titration <u>IH sévère</u> : contre-indiqué
Codéine	Métabolisme hépatique. Transformation en morphine par CYP 2D6. - Environ 10 % de la codéine sont déméthylés et transformés en morphine dans l'organisme	Métabolisme ralenti et élimination ralentie.	Diminuer de moitié ou augmenter l'intervalle entre les doses

Fentanyl	Métabolisme hépatique CYP 3A4 en norfentanyl inactif.	Diminution de la Cl, mais l'élimination est plus perturbée par le flux sanguin hépatique qu'une diminution de la fonction hépatocytaire.	Pas d'adaptation, mais prudence
Hydromorphe	Métabolisme hépatique par glucuroconjugaison en hydromorphe-3-glucuronide neurotoxique	Child B= Concentrations plasmatiques multipliée d'un facteur 4, T1/2 similaire. En cas de syndrome hépatorénal, augmentation du risque d'accumulation et de neurotoxicité	<u>Diminuer la dose initiale</u> = forme orale: IH modéré à sévère, augmenter progressivement selon titration forme IV : initier la dose par 1/4 à 1/2 de la dose habituelle
Méthadone	Métabolisme hépatique CYP 3A4 et 2D6 et déméthylation hépatique.	T1/2 allongé (35,5 h vs 18 h) en cas d'IH sévère, mais les concentrations plasmatiques ne sont pas augmentées	IH sévère: ne pas utiliser (risque d'accumulation) IH légère à modérée ou cirrrose: prudence, diminution de la dose initiale et titration.
Morphine	Glucuronidation hépatique en morphine-3-glucuronide et morphine-6-glucuronide (50 fois plus actif); fixation à l'albumine= 30 - 40 %. Cl extrahépatique peut représenter jusque 38 % de l'élimination dans les maladies du foie. Effet de premier passage hépatique >50 %	T1/2 doublé dans les pathologies avancées, biodisponibilité PO augmentée en cas de cirrrose, diminution de la liaison aux protéines, le syndrome hépato-rénal réduit l'excrétion des métabolites et à moindre degré la morphine. Risque de précipitation en cas d'encéphalopathie hépatique	Diminuer de moitié ou augmenter l'intervalle entre les doses
Oxycodone	Hépatique en oxymorphe (actif) par CYP 2D6 et noroxycodone par 3A4 puis ces 2 métabolites sont transformés en noroxymorphe. Tous ces métabolites sont excrétés dans l'urine. Liaison aux protéines plasmatiques 40-46%.	IH légère à moyenne= Cmax supérieure de 50 % et 20 %, respectivement, pour l'oxycodone et la noroxycodone, les ASC étant augmentées de 95 % et 75 %, respectivement. La Cmax et l'ASC de l'oxymorphe étaient réduites d'environ 15-50 %. La ½ vie d'élimination de l'oxycodone était augmentée de 2,3 h.	IH légère à modérée= dose initiale réduite de 50 % (2,5 mg) et titrer IH sévère= contre-indiqué
Sufentanil	Métabolisme hépatique et intestinal CYP 3A4. 2 % éliminés sous forme inchangée	En cas de cirrrose= pas de changement Si diminution des protéines plasmatiques ou alcalose: augmentation possible de la demi-vie.	Précaution en cas d'alcalose sinon augmenter les doses avec prudence
Remifentanil	Hydrolyse par estérases en métabolites inactifs et N-desalkylation Liaison aux protéines plasmatiques: 70 % Élimination urinaire à 95 % sous forme inchangée	Pas de modification pharmacocinétique. Sensibilité accrue au médicament possible.	Pas d'ajustement de la dose initiale. Surveillance
Tramadol	Métabolisme hépatique O et N déméthylation (2D6). Le métabolite M1 O déméthyl tramadol est actif	Prolongation du T1/2 de 13,3 h après administration orale de 50 mg, et prolongation du T1/2 du métabolite actif de 18,5 h. Diminution du métabolisme et augmentation des concentrations d'un facteur 2 à 3.	Cirrrose: réduire la dose unitaire de moitié ou augmenter de 2 fois l'intervalle entre les doses (toutes les 12 heures). IH sévère= non recommandé

Paracetamol	Glucuroconjugaison (60 à 80 %) et sulfoconjugaison (20 à 40 %). Lors de doses dépassant les doses thérapeutiques, la voie de dégradation par sulfoconjugaison peut très rapidement être saturée. Une faible proportion (moins de 4 %) est transformée par le CYP 2E1 en 2 métabolites toxiques, le p-aminophénol et la N-acétyl-p-benzoquinone-imine, qui sont rapidement inactivés par conjugaison au glutathion et à la cystéine	ASC (0 à 6 heures) sont plus élevée chez les patients IH (Étude chez les 3 groupes Child A, B, C) (67,7 vs 38,8), la demi-vie est supérieure (3,8 vs 2,0) et la CI est diminuée (166,7 vs 367,8).	Maximum 3g/jour
Nefopam	La liaison aux protéines plasmatiques est de 71-76 %. Métabolisme hépatique important en métabolites inactifs	Non décrits	Pas d'adaptation

Tableau 1: Pharmacocinétique et adaptation des posologies d'antalgiques chez le sujet cirrhotique.

ASC : Aire sous la courbe ; CI : Clairance ; Cmax : concentration maximale ; CYP : cytochrome P450 ; IH : Insuffisance hépatique ; IV : intraveineux ; T1/2 : temps de ½ vie ; vs : versus.

- **Anesthésiques locaux.**

Modifications pharmacologiques induites par la cirrhose et anesthésiques locaux :

La clairance hépatique d'un médicament est essentiellement dépendante de 2 paramètres: l'extraction hépatique et le débit sanguin hépatique. Si l'extraction hépatique est élevée (proche de 100 % ou 1), la clairance hépatique est proportionnelle au débit sanguin hépatique [25].

La cirrhose induit généralement une baisse du débit sanguin hépatique (et donc du métabolisme des médicaments à fort coefficient d'extraction hépatique), une augmentation du volume de distribution des médicaments (et donc une diminution de la fraction libre) et une diminution de la fixation protidique et du taux de protéine (avec pour la majorité des médicaments, une hausse de la fraction libre et donc une augmentation des effets biologiques attendus). On voit ainsi, que certains de ces effets ont des résultats opposés. La résultante, en termes de pharmacologie, est donc variable selon le médicament incriminé.

Les anesthésiques locaux (AL) actuels (lidocaïne, mépivacaïne, bupivacaïne, lévobupivacaïne, ropivacaïne) ont tous des liaisons de type amide (famille des chlorhydrates d'amide). Le métabolisme des AL fait intervenir la superfamille des cytochromes P450 (principalement 3A4 et 1A2).

Ainsi, les AL qui ont un coefficient d'extraction hépatique élevé (lidocaïne, mépivacaïne) verront leur clairance augmenter parallèlement au débit sanguin hépatique (et a fortiori cardiaque). À l'inverse, les AL qui ont un coefficient d'extraction hépatique faible (bupivacaïne) verront leur clairance diminuer en cas d'insuffisance hépatique et/ou d'un taux de protéines sériques faible [26,27] Cette dernière condition est liée à un autre facteur rentrant en jeu dans la clairance totale d'un médicament qui est la fixation protéique (principalement albumine et α -1-glycoprotéine acide ou orosomucoïde). Ainsi, seule la forme libre (non lié

aux protéines) est métabolisée par les hépatocytes. Ce facteur ne joue un rôle important que pour les médicaments avec un coefficient d'extraction hépatique faible.

Il est à noter que la pharmacocinétique de la lidocaïne est dépendante du métabolisme hépatique. Ainsi, un métabolite de la lidocaïne, le mono-éthyl-glycine-xylylidine est utilisé comme agent d'évaluation de la fonction hépatique (MEGX test) [28].

Anesthésique local	Fixation protéique	Volume de distribution	Coefficient d'extraction hépatique
Bupivacaïne	Forte	Élevé	Faible
Lévobupivacaïne	Forte	Élevé	Intermédiaire
Lidocaïne	Faible	Faible	Élevé
Mépivacaïne	Forte	Elevé	Elevé
Ropivacaïne	Forte	Elevé	Intermédiaire

Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques chez l'adulte sain (d'après [26-30]):

STRATÉGIE ANALGÉSIQUE

Si l'analgésie doit être nécessairement multimodale, le choix des agents et de la dose la plus adaptée, reste crucial. Une prémédication par la gabapentine ou la prégabaline est envisageable (ne pas donner de benzodiazépines), ces agents pouvant être poursuivis en postopératoire en cas de douleur neuropathique ou si le patient est susceptible de présenter une chronicisation de sa douleur opératoire. Quant à l'analgésie peropératoire, elle doit comporter une titration en morphinique (en privilégiant le rémifentanyl), l'administration de néfopam, voire de paracétamol à dose réduite. Le tramadol peut être administré en réduisant les doses et en augmentant l'intervalle entre les injections. Le tramadol est excrété par voie rénale à hauteur de 60 % sous forme de métabolites et doit donc être prescrit avec précaution chez les patients dont la fonction rénale est dégradée (Fig. 2).

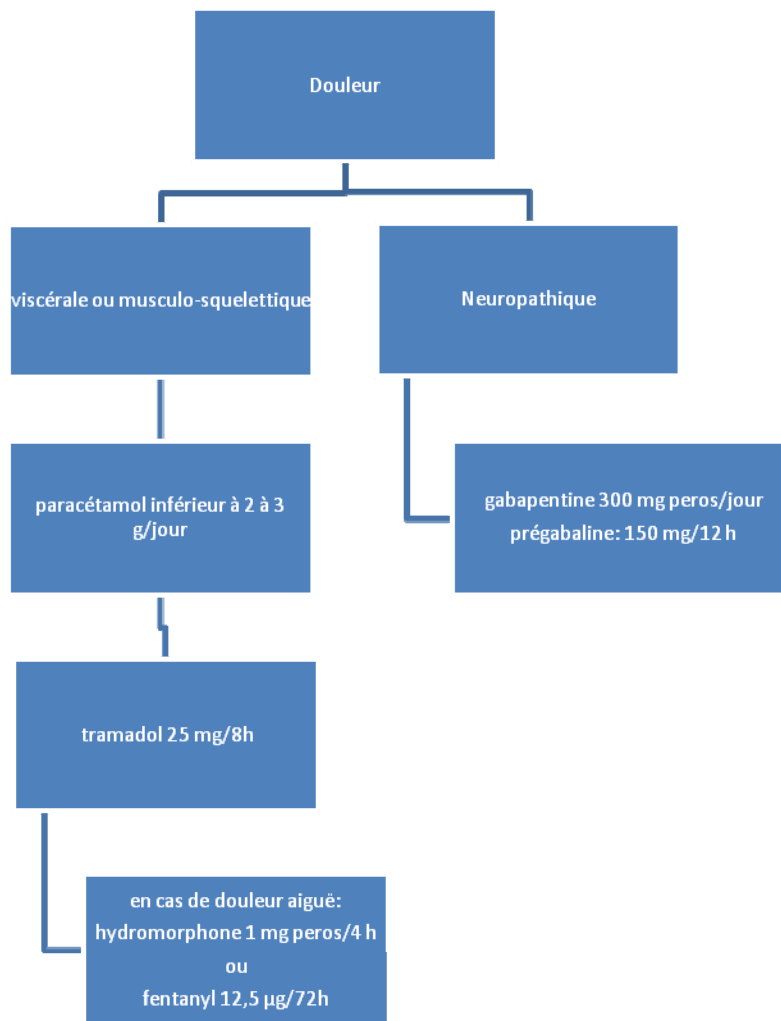


Fig 2. Proposition de prise en charge des douleurs par excès de nociception ou neuropathiques chez le patient cirrhotique (d'après Chandok et al. [11])

On peut analyser la réalisation d'une anesthésie locorégionale (ALR) chez un patient cirrhotique sous plusieurs angles : quel bénéfice attendre d'une ALR et quelles indications retenir chez le patient cirrhotique ? Quel bilan avant ALR en cas de cirrhose ? Quelle posologie d'AL utiliser en cas d'ALR chez le cirrhotique ? Quelles complications de l'ALR redouter spécifiquement chez le cirrhotique ?

Quel bénéfice et quelles indications à l'ALR chez le cirrhotique ?

Avant d'aborder la problématique de l'ALR dans les périodes per et postopératoires, il est essentiel de rappeler que la chirurgie est grevée d'une morbi-mortalité très importante en cas de maladie cirrhotique. Ainsi, la gravité de la pathologie hépatique (décrite notamment par les scores de Child-Turcotte-Pugh et MELD) a été de nombreuses fois retrouvée comme facteurs de risque de morbi-mortalité. Ces scores ont d'ailleurs été développés dans l'objectif de prédire la mortalité postopératoire [30-33]. Les bénéfices d'une chirurgie (hors

transplantation hépatique) chez un patient porteur d'une cirrhose Child-Pugh C, doivent être clairement mis en balance avec les risques potentiels.

L'acte chirurgical chez le patient cirrhotique va générer en postopératoire, d'une part, une aggravation de la maladie hépatique avec ses propres complications (notamment ascitique), et d'autre part, des complications systémiques. Ces dernières sont marquées par les pneumonies infectieuses au premier plan, la dépendance ventilatoire, le sepsis et les troubles du rythme cardiaque [30].

Dans la population générale, l'anesthésie péridurale (APD) fournit une meilleure analgésie en postopératoire que les opioïdes systémiques [34] et permet de réduire le taux de complications respiratoires postopératoires [35]. Chez le cirrhotique, l'ALR apporte un bénéfice théorique par rapport à l'anesthésie générale (AG) en évitant l'administration d'une analgésie intraveineuse avec le risque d'hépatotoxique du paracétamol, du métabolisme altéré des morphiniques, associé au risque de dépression respiratoire centrale ou du risque rénal et hémostatique des AINS ...

Mais dans l'étude de Ziser et al. [30], chez le patient cirrhotique opéré, le type d'anesthésie peropératoire (ALR, anesthésie générale et sédation simple) n'est pas un facteur de risque, en analyse multivariée, de complications postopératoires.

L'analgésie postopératoire par ALR centrale (notamment péridurale) pourrait permettre une réhabilitation rapide avec extubation précoce et diminution des complications respiratoires, mais ces études portaient, on le rappelle, sur une population non spécifiquement cirrhotique [35]. Si on prend spécifiquement la chirurgie de résection hépatique, qu'elle soit réalisée chez un patient porteur d'une cirrhose ou non, la réalisation d'un bloc paravertébral bilatéral permet une diminution de la consommation de morphinique dans les 24 premières heures postopératoire [36]. Le reste de la littérature concernant l'utilisation du bloc paravertébral en cas de résection hépatique ne concerne que des cas cliniques [37]. Au vu de la littérature actuelle, dans la population des patients cirrhotiques, que ce soit en chirurgie hépatique ou non hépatique, il ne semble pas exister d'indications *formelles* à la réalisation d'une ALR.

Si le choix se porte vers une ALR, quel bilan avant sa réalisation ?

Les recommandations actuelles concernant la réalisation d'un bilan d'hémostase dans le contexte préopératoire nous rappellent qu'«un bilan d'hémostase devra être réalisé en cas d'hépatopathie [...] ou de toute autre pathologie pouvant entraîner des troubles de l'hémostase, ou de prise de médicaments anticoagulants, même en l'absence de symptômes hémorragiques. La mesure du TCA ou du TP avant une intervention pourra également être utile pour servir de valeur de référence dans la période post-interventionnelle» [38].

Par contre, dans le cas précis de la réalisation d'une ALR périphérique, le bilan n'est pas systématique y compris chez les patients sous traitement interférant avec l'hémostase [39]. La mise en place d'un cathéter doit pouvoir être argumentée dans cette population. On doit pouvoir extrapoler ces données aux patients cirrhotiques, mais la coagulopathie de ces derniers est très insuffisamment explorée par les tests d'hémostase standard (numération

plaquettaire, TP, TCA, fibrinogène). Le TP, le TCA et le fibrinogène n'explorent que les facteurs de coagulation du sang. Un certain nombre de ces derniers ont une synthèse hépatique. Par ailleurs, les 3 phases de l'hémostase (activation plaquettaire, coagulation et fibrinolyse) sont affectées par la maladie hépatique. Chez le cirrhotique, il coexiste un état prothrombotique et antithrombotique. Même si aucune étude n'a été faite dans le contexte de l'ALR (notamment centrale) chez le cirrhotique, l'analyse du thromboélastogramme permet d'avoir une idée beaucoup plus précise de la crase sanguine, que le bilan d'hémostase standard, de ces patients [40].

Concernant les ALR centrales, en l'absence de dysfonction plaquettaire, les taux de plaquettes de 50G/L pour les rachianesthésies et de 80G/L pour les anesthésies péridurales ont été retenus comme limite inférieure par l'AFSSAPS en 2003 [41]. Le cas particulier des hépatopathies n'est abordé que sous l'angle des hépatopathies chroniques post-virales VHB et VHC. Ces dernières sont pourvoyeuses de « thrombopénies, thrombopathies, avec déficits en facteurs contact, et un effondrement du TP. Dans ce cas, les troubles de la coagulation peuvent contre-indiquer une anesthésie périmédullaire » [42].

Morisaki et al. [43] rapportent le cas d'une patiente porteuse d'une cirrhose opérée pour segmentectomie hépatique sous association anesthésie générale + APD. Le bilan d'hémostase standard ne rapporte pas d'anomalie majeure (taux de plaquettes = 121G/L, TP=54%, TCA=37,8 s, fibrinogène=1,79 g/L) au moment de la pose de la péridurale. Les pertes sanguines peropératoire sont de 180g. Le cathéter est enlevé à la fin de l'intervention devant le saignement au point d'insertion du cathéter. Le bilan de coagulation le lendemain retrouve une baisse du taux des plaquettes (101 G/L) et du TP (42 %) avec fibrinolyse (PDF=253ng/ml pour une normale <100 ng/ml) sans hypofibrinogénémie (2,31 g/L), le TCA est stable (38,8 s). La patiente développe ce jour-là des paresthésies des membres inférieures liées à un hématome postérieur périmédullaire de T4 à T8. Après traitement médical conservateur, la patiente conservera une hypoesthésie du membre inférieur gauche. Ce cas clinique nous rappelle que le bilan d'hémostase standard explore insuffisamment les anomalies de la crase sanguine du cirrhotique.

Les seuils biologiques de l'hémostase acceptables avant réalisation d'une ALR péridurale varient selon les équipes. La discussion fait intervenir les scores de gravité de la cirrhose, le taux de plaquettes, le TP ou l'INR, le TCA et éventuellement un thromboélastogramme [44-45]. On peut donc, globalement conclure qu'avant la réalisation d'une ALR péridurale, mais aussi le retrait du cathéter, il est nécessaire d'avoir un bilan récent, associant un taux de plaquettes >80G/L, un TP>50 % ou un INR<1,5 et un TCA<40 s et éventuellement un thromboélastogramme (TEG) normal.

Quelle posologie d'AL en cas d'ALR chez le cirrhotique ?

Deux études ont porté sur la pharmacocinétique des AL (sauf lidocaïne) chez les patients soumis à une agression hépatique : la première porte sur la lévobupivacaïne dans les suites d'une résection hépatique majeure [46], et l'autre sur la ropivacaïne en cas de cirrhose sévère [47].

Lauprecht et al. [46] ont mis en évidence que les concentrations plasmatiques de lévobupivacaïne étaient inversement corrélées à la clairance au vert d'indocyanine (marqueur de fonction hépatique global), Jokinen et al. [47] ont analysé les taux plasmatiques suivant l'injection intraveineuse de ropivacaïne chez 13 sujets atteints de cirrhose classés Child-Pugh B ou C. Il a été retrouvé une diminution de 60 % de la clairance plasmatique de la ropivacaïne par rapport à un groupe contrôle « sain ». La demi-vie d'élimination est prolongée de 4 fois. Les auteurs concluent qu'une dose unique de ropivacaïne ne nécessite pas d'adaptation posologique chez le cirrhotique. Par contre, en cas d'injections répétées ou continues, il semble nécessaire de diminuer les posologies chez le cirrhotique. Du fait de variations interindividuelles majeures, il ne peut être donné d'adaptations posologiques fixes, mais les patients doivent être surveillés de manière rapprochée afin de détecter précocement les signes de surdosage systémiques aux anesthésiques locaux.

Quelles complications de l'ALR chez le cirrhotique ?

L'hématome reste la complication la plus redoutée et particulièrement sur les ALR centrales [43]. La première description d'une ALR centrale pour transplantation hépatique (TOH) sur cirrhose a été une anesthésie caudale chez un enfant de 3 ans [48]. Le bilan d'hémostase était un INR=1,2 ; taux de plaquettes=109G/L ; TCA=39s. Il n'a pas été décrit de complications neurologiques. Puis la même année, la même équipe a mis en place un cathéter de péri-dural sous AG chez un enfant avant TOH [49]. Le cathéter avait été enlevé après injection de l'AL devant le risque théorique de trouble de l'hémostase postopératoire.

Dans une série rétrospective (sur 10 ans) de 279 TOH, 67 patients (16 % Child C, 70 % Child B, 14 % Child A) ont bénéficié d'une APD thoracique lorsque les critères d'hémostase étaient : INR<1,5 ; TCA<45 s ; taux de plaquettes > 70G/L avec complément par TEG. L'AL choisi était la bupivacaïne. L'APD était enlevée à j5 en cas de normalisation du bilan d'hémostase [45]. Un cathéter d'APD a été enlevé accidentellement à j2 sans autre conséquence. Il n'a pas été retrouvé de complications liées à l'APD.

Une autre série sur cinq ans de 34 APD pré-TOH avec bilan d'hémostase non normal, mais complété par un TEG, n'a retrouvé aucune complication liée aux APD [50] (données non publiées)

A l'analyse de la littérature, peu d'équipes rapportent une expérience d'ALR centrale pour TOH. Une des raisons possibles est le risque d'ablation accidentelle du cathéter dans des conditions d'hémostase délicates (et non prévisibles en ce qui concerne la transplantation hépatique).

Un modèle particulièrement intéressant d'hépatopathie aiguë est la chirurgie d'hépatectomie dans le cadre du don vivant car le foie du donneur est en général sain [51]. Cette chirurgie entraîne une coagulopathie relativement prédictible. Les facteurs de risque de développement de la coagulopathie post-hépatectomie sont l'étendue de la résection hépatique, la pathologie hépatique préexistante, le saignement peropératoire et le remplissage vasculaire per-procédure (dont produits sanguins labiles) [52]. On observe un retour à la normale du TP en 2j pour les résections mineures et 5j pour les résections majeures [53-55]. Mais le retrait du cathéter de

péridural peut être retardé devant la persistance de troubles de l'hémostase (jusqu'à j7 dans l'étude de Matot et al. [55]), avec pour 2 patients (3 % des résections majeures), la nécessité de transfusion de plasma frais congelé avant retrait du cathéter. Pour ces raisons, certains considèrent que le risque de coagulopathie et ainsi d'hématome péri-médullaire est trop élevé, comparativement à la sécurité et à l'efficacité connue de l'analgésie systémique [54]. Le bloc paravertébral a été proposé comme technique alternative notamment devant le faible risque d'hématome et du fait de son bénéfice clinique [37].

Enfin, il faut rappeler que le risque d'hématome péri-médullaire peut être majoré par la dilatation veineuse péridurale sur redistribution du volume sanguin chez le cirrhotique [43].

Les autres complications spécifiques à la population cirrhotique sont les complications toxiques et l'hypotension artérielle. Les complications toxiques locales et systémiques de l'ALR centrale et périphérique n'ont pas fait l'objet d'analyse spécifique de la population atteinte d'hépatopathie [56-58]. Toutefois, un des facteurs de risque connus de lésions nerveuses sévères périopératoires est la préexistence d'une neuropathie périphérique sensitivo-motrice ou d'une polyneuropathie diabétique [59]. L'existence d'une neuropathie alcoolique exposerait donc à un risque majoré. Il existe par ailleurs un risque majoré d'hypotension en cas d'anesthésie péri-médullaire ou rachidienne car le patient cirrhotique présente une vasoplégie majorée.

CONCLUSION

La pharmacocinétique et l'adaptation des posologies chez l'insuffisant hépatique demeurent une problématique en absence d'un standard biologique d'évaluation de la fonction hépatique. Toutefois, lorsque les informations font défaut, il faut alors se poser les questions fondamentales c'est-à-dire : 1/ évaluer la force du premier passage hépatique par le coefficient d'extraction hépatique. 2/ retrouver le taux de liaison aux protéines plasmatiques pour évaluer l'impact physiologique d'une hypoalbuminémie sur un médicament fortement lié et définir la modification du volume de distribution causée par l'hypoalbuminémie. 3/ objectiver l'impact de l'insuffisance fonctionnelle hépatique dans l'altération de la clairance du médicament en tenant compte d'une éventuelle altération concomitante de la fonction rénale. 4/ tenir compte des changements physiologiques liés à l'insuffisance hépatique et ayant un possible impact sur l'effet pharmacodynamique du médicament.

L'anesthésie péridurale peut être envisagée en cas de chirurgie lourde non hépatique, d'hépatectomie gauche ou segmentaire (chirurgies peu pourvoyeuses d'insuffisance hépatocellulaire) chez les patients avec une cirrhose cotée « Child-Pugh A ». Par contre, en cas d'hépatectomie droite ou de cirrhose Child-Pugh sévère (B ou C), le risque d'hématome péri-médullaire, contre-indique l'anesthésie péridurale. Le bloc paravertébral est envisageable dans les mêmes conditions, mais l'efficacité antalgique semble moindre. La rachianesthésie (du fait de l'absence de cathéter) n'expose pas au risque de retrait accidentel du cathéter en période d'hémostase insuffisante.

RÉFÉRENCES

- [1] World Health Organization, Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, et al. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol* 1978; 31:395-414
- [2] www.has-santé.fr.
- [3] Ozier Y, Eyraud D. Pathopharmacologie de l'insuffisance hépatique. In : Gosgnach M, Chauvin M, Riou B, Eds. *Pharmacologie en anesthésie-réanimation*. Velizy : Arnette ; 1998.p 53-73
- [4] Buyse S, Paugam-Burtz C, Stocco, et al. Drugs adaptation in liver failure, 2007; 16: 576–86
- [5] Ozier Y, Lentschener C. Anesthésie-réanimation de l'insuffisant hépatocellulaire. In Sfar, Ed. *Conférences d'actualisation. Congrès national d'anesthésie et de réanimation*. 2002. Paris : Elsevier. 2002 p
- [6] Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; 64: 1147-61.
- [7] Spray JW, Willett K, Chase D, et al. Dosage adjustment for hepatic dysfunction based on Child-Pugh scores. *Am J Health Syst Pharm*. 2007; 64: 690, 692-3.
- [8] Murphy EJ. Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or hepatic disease. *Anaesth Intensive Care* 2005 ; 33 : 311-22.
- [9] Fuzier R, Richez AS, Péron JM, et al. Analgésie postopératoire en situation particulière : l'insuffisance hépatique. In : Sfar, Ed. *Congrès national d'anesthésie et de réanimation 2007. Évaluation et traitement de la douleur*. Paris : Elsevier. 2007. p 669-76
- [10] Motta Correia L, Queiroz Bonhilha D, Flores Gomes G, et al. Sedation during upper GI endoscopy in cirrhosis outpatients: a randomized, controlled trial comparing propofol and fentanyl with midazolam and fentanyl. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 45-51.
- [11] Chandok N, Watt KDS. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 451-8.
- [12] Fuzier R, Richez AS, Péron JM, et al. Analgésie postopératoire en situation particulière: l'insuffisance hépatique. In : Sfar, Ed. *Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Evaluation et traitement de la douleur*. Paris: Elsevier; 2007.p 669-76.
- [13] Tegeder O, Lötsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 17-40.
- [14] Delcò F, Tchambaz L, Schlienger R, et al. Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Saf*. 2005; 28: 529-45.
- [15] Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology* 1996 ; 84 : 812-20.
- [16] Sarah J. Johnson. Opioid Safety in Patients With Renal or Hepatic Dysfunction. 1 Oct 2008 - URL: <http://pain.topics.org/pdf/europad/HeroinAdd2-1.pdf>
- [17] Insel PA. Analgesic-Antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In Goodman and Gilman's. *The Pharmacological basis of therapeutics*. Ninth Edition. Mc Graw-Hill. New York 1996. pp 617-57.

- [18] Lee WM. Acetaminophen-related acute liver failure in the United States. *Hepatology Research* 2008 ; 38 : S3-S8.
- [19] Villeneuve JP, Raymond G, Bruneau J, et al. Pharmacokinetics and metabolism of acetaminophen in normal, alcoholic and cirrhotic subjects. *Gastroenterol Clin Biol* 1983 ; 7 : 898-902.
- [20] Zapater P, Lasso de la Vega MC, Horga JF, et al. Pharmacokinetic variations of acetaminophen according to liver dysfunction and portal hypertension status. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20: 29-36.
- [21]. Benson GD. Acetaminophen in chronic liver disease. *Clin Pharmacol Ther* 1983 ; 33 : 95-101.
- [22]. Benson GD et al. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *Am J Ther* 2005; 12: 133-41.
- [23]. Yong CM, Sharma M, Ochoa V et al. Multivessel coronary artery disease predicts mortality, length of stay, and pressor requirements after liver transplantation. *Liver Transpl* 2010; 16: 1242-8.
- [24]. Heel RC, Brogden RN, Pakes GE, et al. Nefopam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1980 ; 19 : 249-67.
- [25]. Nies A, Shand D, Wilkinson G: Altered hepatic blood flow and drug disposition. *Clin pharmacokinet* 1976:135–55.
- [26]. Wilkinson G, Shand D: Commentary: a physiological approach to hepatic drug disposition. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18:377–90.
- [27]. Mazoit J: *Anesthésiques locaux, Anesthésie-réanimation chirurgicale*, 3ème Edition. 2003, pp 123–30.
- [28]. Lorf T, Schnitzbauer AA, Schaeffers SKH, et al. Prognostic value of the monoethylglycinoxylidide (MEGX)-test prior to liver resection. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 539–43.
- [29]. Ecoffey C, Desparmet J, Maury M, et al. Bupivacaine in children: pharmacokinetics following caudal anesthesia. *Anesthesiology* 1985; 63:447–8.
- [30]. Ziser A, Plevak DJ, Wiesner RH, et al. Morbidity and mortality in cirrhotic patients undergoing anesthesia and surgery. *Anesthesiology* 1999; 90:42–53.
- [31] Farnsworth N, Fagan SP, Berger DH, Awad SS: Child-Turcotte-Pugh versus MELD score as a predictor of outcome after elective and emergent surgery in cirrhotic patients. *The American Journal of Surgery* 2004; 188:580–3
- [32] Salerno F, Merli M, Cazzaniga M, Valeriano V, Rossi P, Lovaria A, et al. MELD score is better than Child–Pugh score in predicting 3-month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Hepatol* 2002; 36:494–500
- [33] Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964; 1:1–85
- [34] Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA Jr, Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 290:2455–63
- [35] Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers TC, et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth. Analg.* 1998; 86:598–612

- [36] Moussa AA. Opioid saving strategy: bilateral single-site thoracic paravertebral block in right lobe donor hepatectomy. *Middle East J Anesthesiol* 2008; 19:789–801
- [37] Ho AM-H, Karmakar MK, Cheung M, Lam GCS. Right thoracic paravertebral analgesia for hepatectomy. *Br J Anaesth* 2004; 93:458–61
- [38] Molliex S. Recommandations d'experts SFAR 2012 : Examens pré-interventionnels systématiques à http://www.sfar.org/_docs/articles/v24-05-2012RFEEexamenpreinterventionnelstextecourt.pdf
- [39] Eledjam J-J. Recommandations pour la Pratique Clinique : les blocs périphériques des membres chez l'adulte 2013 à http://www.sfar.org/_docs/articles/155-alr_periph_rpc.pdf
- [40] Stravitz RT: Potential applications of thromboelastography in patients with acute and chronic liver disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2012; 8:513–20
- [41] Samama CM, Djoudi R, Lecompte T, Nathan-Denizot N, Schved J-F. Perioperative platelet transfusion: recommendations of the Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) 2003. *Can J Anaesth* 2005; 52:30–7
- [42] Eledjam J-J. Recommandations pour la pratique clinique - SFAR 2006 : les blocs périmédullaires chez l'adulte 2006. www.sfar.org/_docs/articles/rpc_perimedullaire.pdf
- [43] Morisaki H, Doi J, Ochiai R, Takeda J, Fukushima K. Epidural hematoma after epidural anesthesia in a patient with hepatic cirrhosis. *Anesth. Analg.* 1995; 80:1033–5
- [44] Fazakas J, Tóth S, Füle B, Smudla A, Mándli T, Radnai M, Doros A, Nemes B, Kóbori L: Epidural anesthesia? No of course. *Transplant. Proc.* 2008; 40:1216–7
- [45] Trzebicki J, Nicinska B, Blaszczyk B, Jureczko L, Kolacz M, Pacholczyk M, et al. Thoracic epidural analgesia in anaesthesia for liver transplantation: the 10-year experience of a single centre. *Ann. Transplant.* 2010; 15:35–9
- [46] Lauprecht A-E, Wenger FA, El Fadil O, Walz MK, Groeben H. Levobupivacaine plasma concentrations following major liver resection. *J Anesth* 2011; 25:369–75
- [47] Jokinen MJ, Neuvonen PJ, Lindgren L, Höckerstedt K, Sjövall J, Breuer O, et al. Pharmacokinetics of ropivacaine in patients with chronic end-stage liver disease. *Anesthesiology* 2007; 106:43–55
48. Kim TW, Harbott M. The Use of Caudal Morphine for Pediatric Liver Transplantation. *Anesth Analg* 2004; 99:373–4
- [49] Diaz R, Gouvêa G, Auler L, Miecznikowski R: Thoracic epidural anesthesia in pediatric liver transplantation. *Anesth. Analg.* 2005; 101:1891–2
- [50] Patel A, Biswas G, McDonnell N, Bras P, Cottam S. Epidural Analgesia and Liver Transplantation: Haematological Indices and Thrombo elastography 1997at http://www.jlar.com/Congres_antérieurs/SENFA%2097/sommaire_cadre_senfa.htm
- [51] Choi SJ, Gwak MS, Ko JS, Kim GS, Ahn HJ, Yang M, et al. The changes in coagulation profile and epidural catheter safety for living liver donors: A report on 6 years of our experience. *Liver Transplantation* 2007; 13:62–70
- [52]. Delva E, Camus Y, Nordlinger B, Hannoun L, Parc R, Deriaz H, et al. Vascular occlusions for liver resections. Operative management and tolerance to hepatic ischemia: 142 cases. *Ann. Surg.* 1989; 209:211–8
- [53] Borrromeo CJ, Stix MS, Lally A, Pomfret EA. Epidural catheter and increased prothrombin time after right lobe hepatectomy for living donor transplantation. *Anesth. Analg.* 2000; 91:1139–41

- [54] Siniscalchi A, Begliomini B, Pietri L De, Braglia V, Gazzi M, Masetti M, et al. Increased prothrombin time and platelet counts in living donor right hepatectomy: implications for epidural anesthesia. *Liver Transpl.* 2004; 10:1144–9
- [55] Matot I, Scheinin O, Eid A, Jurim O. Epidural anesthesia and analgesia in liver resection. *Anesth. Analg.* 2002; 95:1179–81.
- [56] Brull R, McCartney CJL, Chan VWS, El-Beheiry H. Neurological complications after regional anesthesia: contemporary estimates of risk. *Anesth. Analg.* 2007; 104:965–74
- [57] Auroy Y, Narchi P, Messiah A, Litt L, Rouvier B, Samii K. Serious complications related to regional anesthesia: results of a prospective survey in France. *Anesthesiology* 1997; 87:479–86
- [58] Auroy Y, Benhamou D, Barges L, Ecoffey C, Falissard B, Mercier FJ, et al. Major complications of regional anesthesia in France: The SOS Regional Anesthesia Hotline Service. *Anesthesiology* 2002; 97:1274–80
- [59] Hebl JR, Kopp SL, Schroeder DR, Horlocker TT. Neurologic complications after neuraxial anesthesia or analgesia in patients with preexisting peripheral sensorimotor neuropathy or diabetic polyneuropathy. *Anesth. Analg.* 2006; 103:1294–9