

JOURNÉE STGE - AFEF

14 FÉVRIER 2026

 MÖVENPICK LAC TUNIS

Gestion des médicaments chez le cirrhotique

Dr Khouloud Lassoued

Assistante hospitalo-universitaire
Hôpital Mahmoud Matri, Ariana

Dr Hend Smaoui

Assistante hospitalo-universitaire
CHU Hedi Chaker, Sfax

Objectifs

1. Identifier les facteurs de risque d'hépatotoxicité médicamenteuse chez le cirrhotique.
2. Maîtriser les règles de prescription et de sécurité des antalgiques, anticoagulants, antibiotiques, psychotropes, antidiabétiques, hypolipémiants et IPP chez les cirrhotiques.

Cas clinique 1

STIGGE

Cas clinique 1

- Mr S, 50 ans,
- Tabagique
- Suivi pour une cirrhose alcoolique, Child B9
- CHC métastatique (métastases osseuses au niveau du rachis lombaire)
- Classé BCLC C indiquant un traitement systémique
- HD/RVO grade III, 1ère séance de LEVO
- Douleur lombaire d'allure inflammatoire (3/10 selon l'EVA)



Cas clinique 1

Biologie :

- GB = 3 500 ; Hb = 10,4 g/dl ; PLQ = 74 000
- ASAT = 1,5N ; ALAT = N ; PAL = 2N ; GGT = 1,3 N
- TP = 48 % ; BT = 38 $\mu\text{mol/L}$
- Albumine 30 g/L ; Créatininémie = 90 $\mu\text{mol/l}$
- AFP = 150 ng/mL
- Charge virale B : indétectable



Cas clinique 1

Un traitement antalgique est discuté



Cas clinique 1

QCM 1 : Les facteurs qui augmentent le risque d'hépatotoxicité médicamenteuse chez notre patient sont :

- A. Score de Child B
- B. Grade des VO
- C. Insuffisance rénale
- D. Hypoalbuminémie

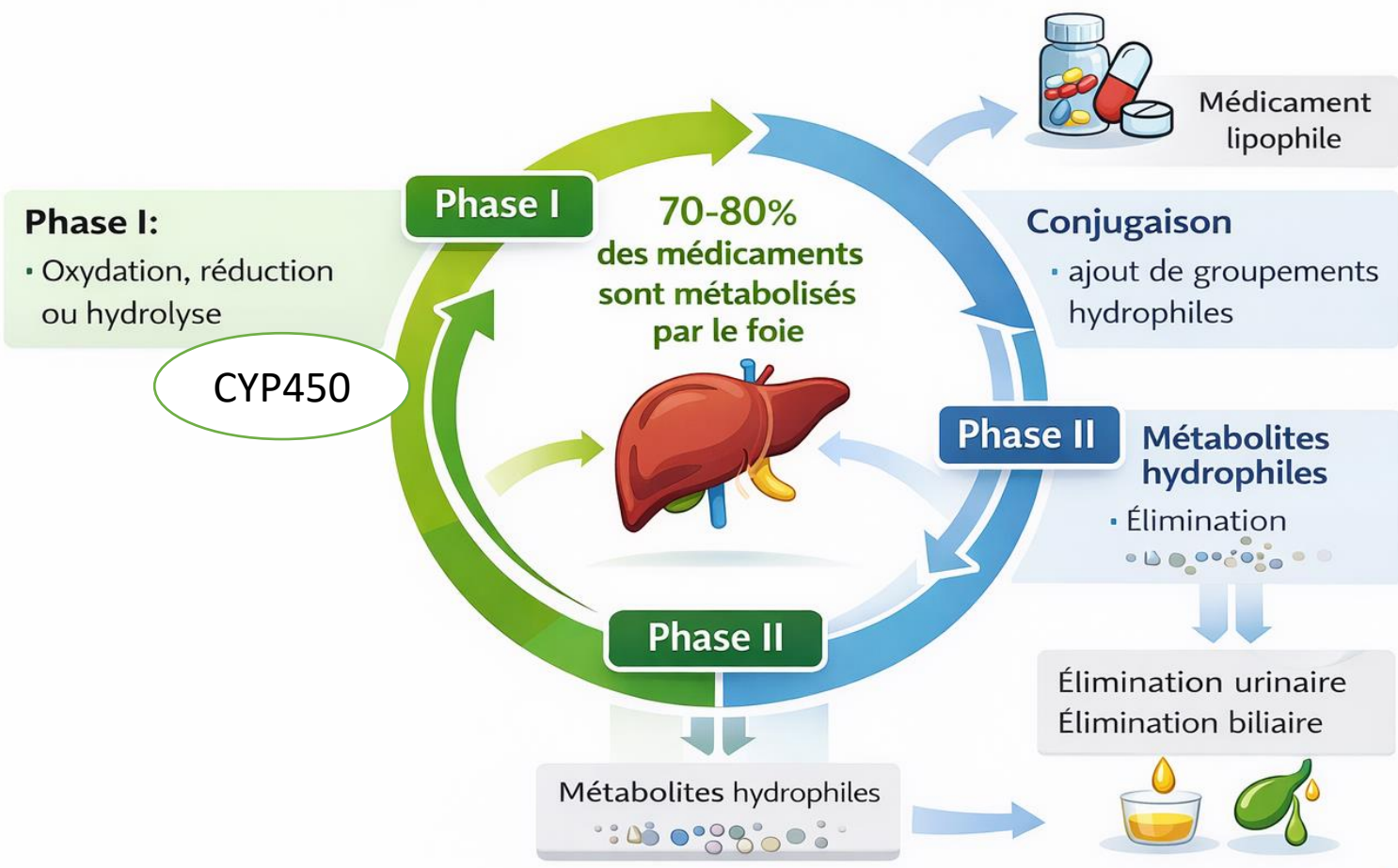


Cirrhose et médicaments

- Cirrhose : un véritable défi thérapeutique
- Modifications physiopathologiques impactant :
 - ✓ le métabolisme,
 - ✓ l'efficacité et
 - ✓ la tolérance des médicaments.
- La prescription médicamenteuse → Rapport bénéfice–risque :
 - ✓ le stade de la cirrhose,
 - ✓ les comorbidités associées et la Co-médication
 - ✓ les facteurs de risque d'hépatotoxicité



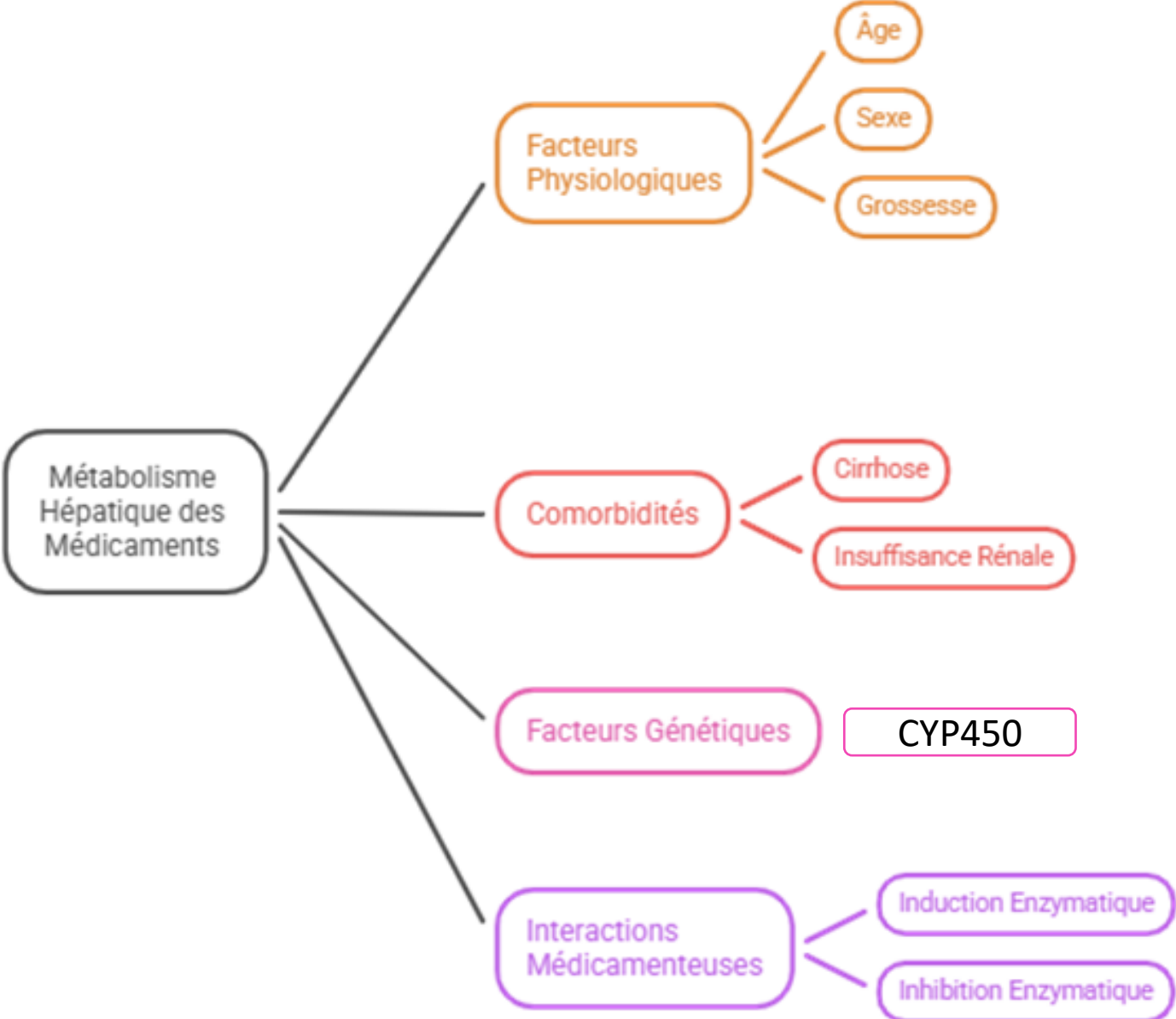
Métabolisme hépatique des médicaments



Almarzoa OA et al. Clin Liver Dis. 2017

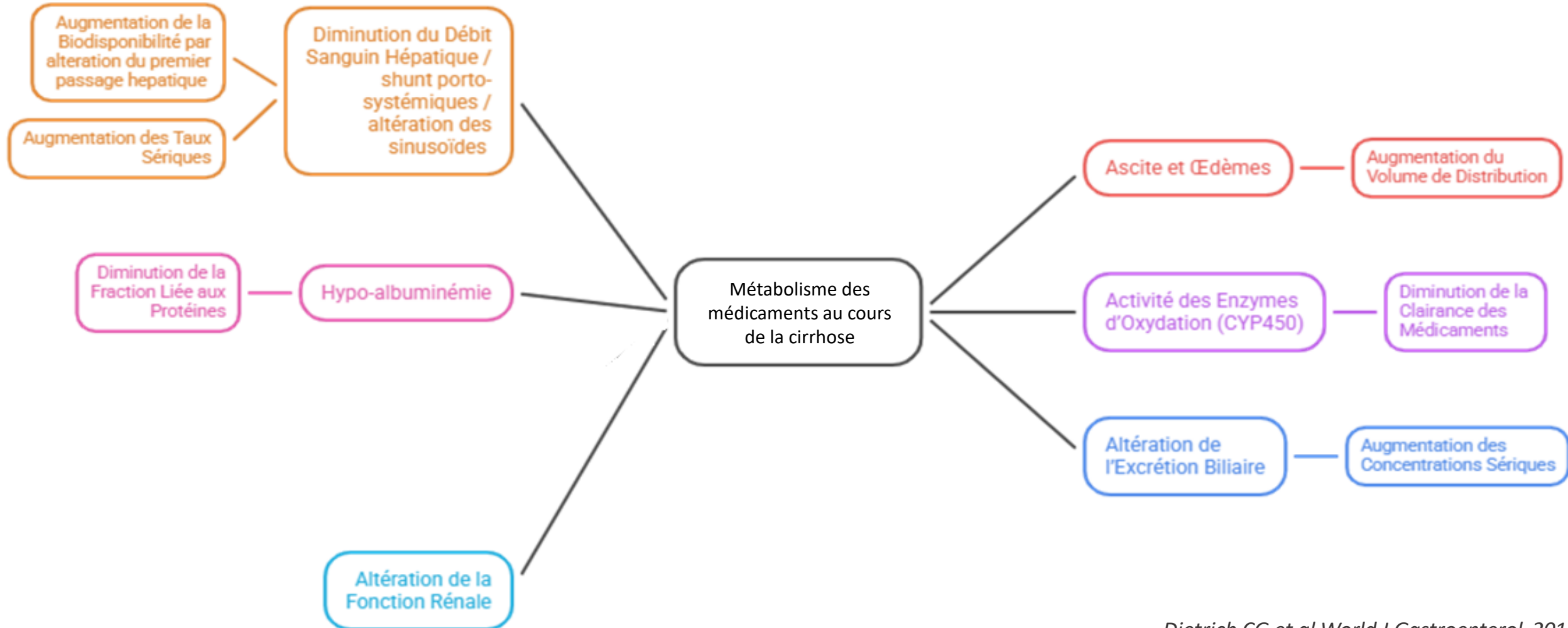


Métabolisme hépatique des médicaments



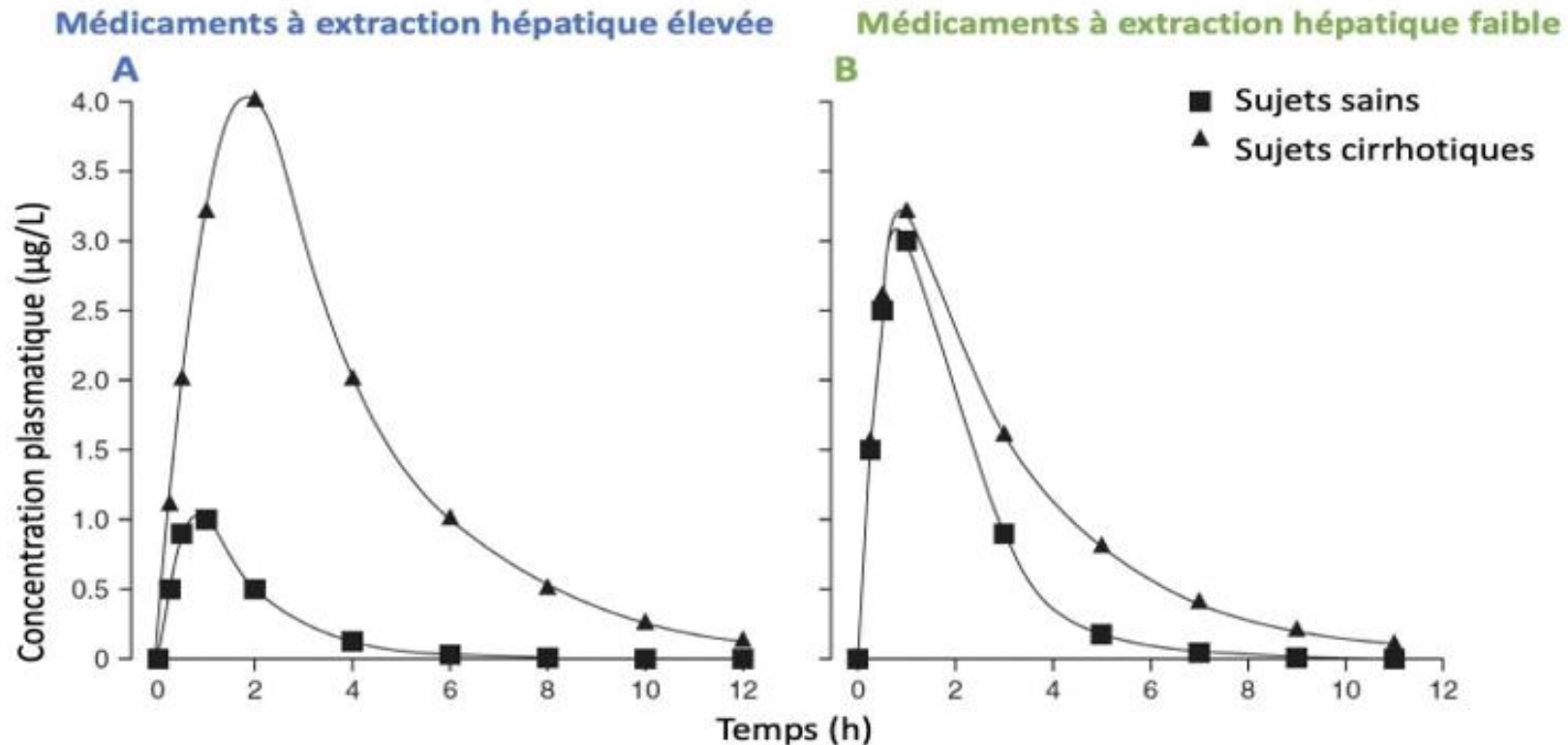
Physiopathologie et facteurs de risque

Conséquence pharmacologique de la cirrhose



Physiopathologie et facteurs de risque

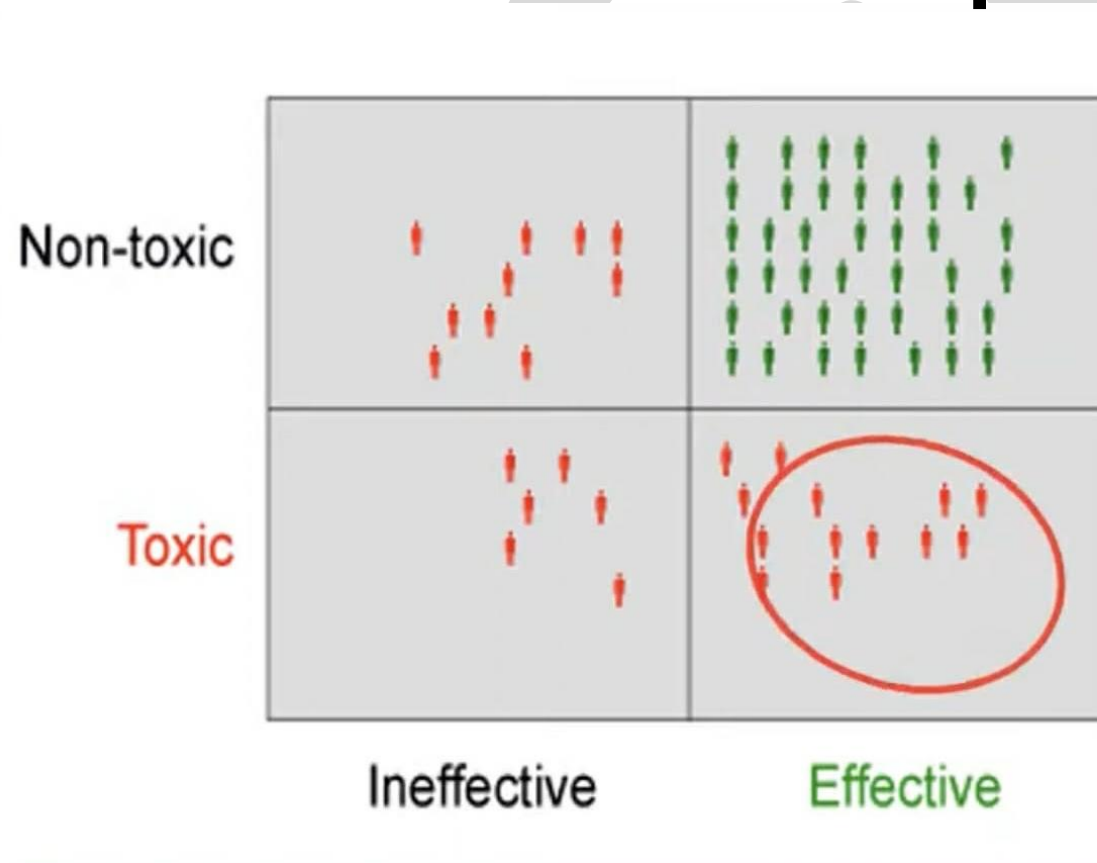
Métabolisme médicamenteux en cas de cirrhose



Règles de prescription médicamenteuse chez le cirrhotique:

Idéalement :

Balance bénéfice risque



Règles de prescription médicamenteuse chez le cirrhotique:

1. Choisir le médicament:

- Déterminer l'importance thérapeutique du médicament.
- Médicament non métabolisé par le foie.
- À index thérapeutique large.
- À moins effets secondaires.

Règles de prescription médicamenteuse chez le cirrhotique:

2. Evaluer la clairance hépatique:

Facteurs de risques associés :

- Alcoolisme / Phase de sevrage alcoolique
- Dénutrition / Anorexie sévère
- Durée du traitement
- Insuffisance rénale
- **Sévérité de l'insuffisance hépatocellulaire**

Règles de prescription médicamenteuse chez le cirrhotique:

2. Evaluer la clairance hépatique:



Il n'existe aucun paramètre clinique ou biologique évaluant le degré de l'IHC qui soit corrélé à la clairance.

- En pratique:
 - ✓ score de Child Pugh ?
 - ✓ score de MELD ?

Physiopathologie et facteurs de risque

Corrélation avec le Child?

Classiquement:

Classe A : 5 à 6

Classe B : 7 à 9

Classe C : 10 à 15

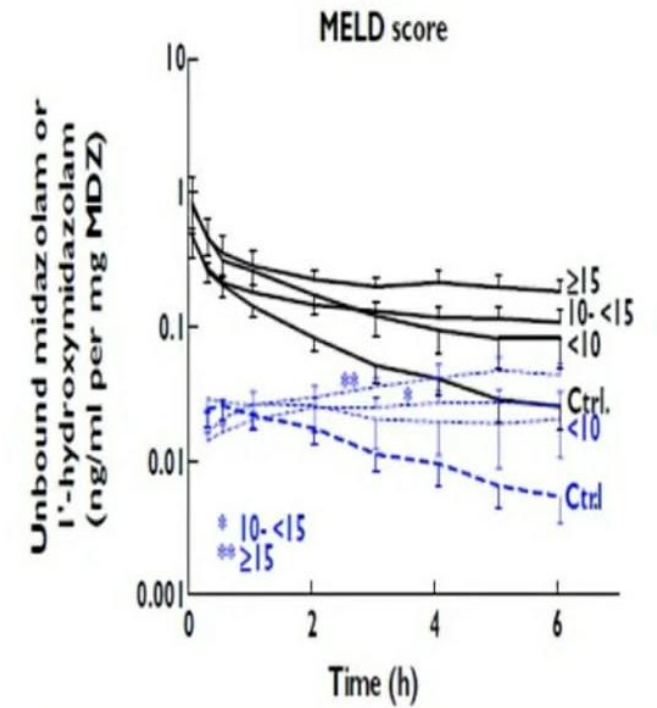
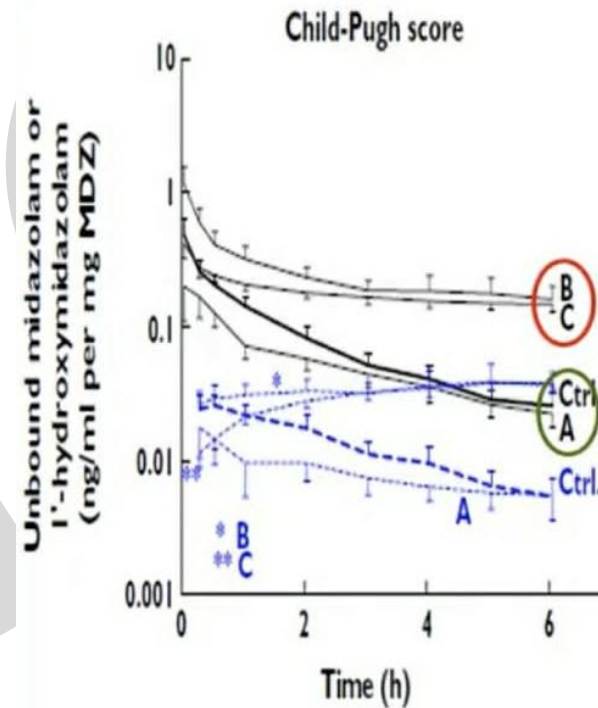
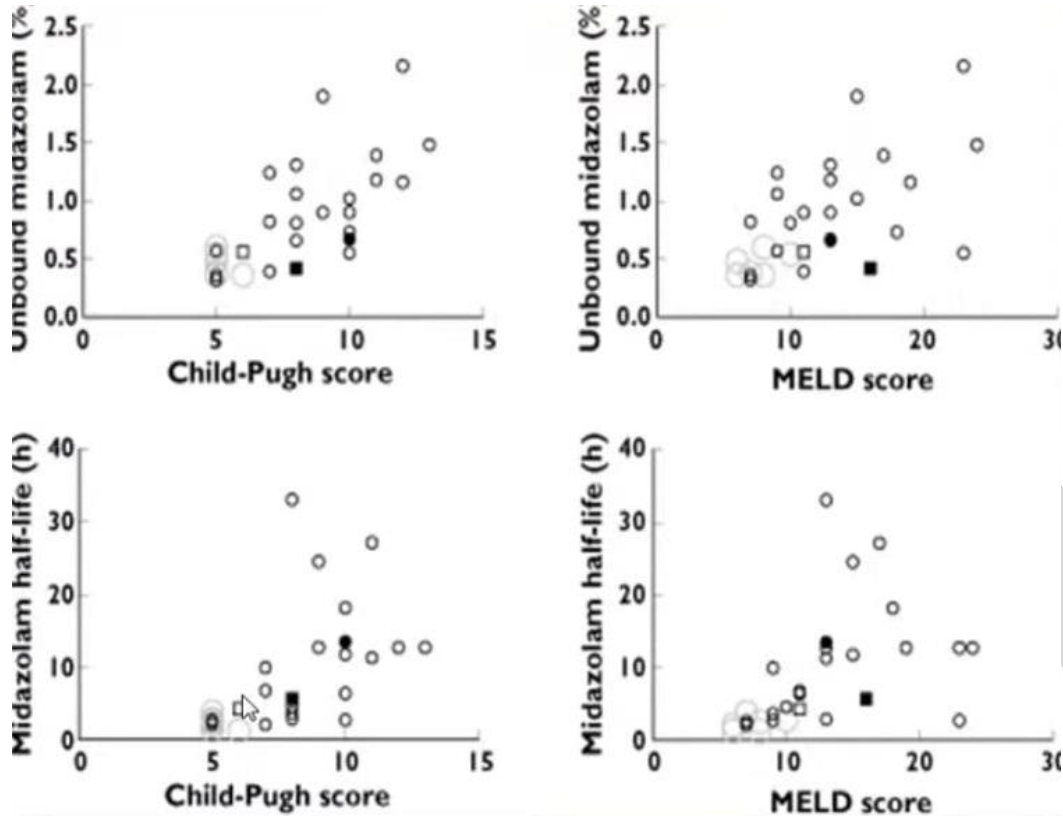
**Pas de CI
Sauf....**

**Balance
bénéfice/risque**

**Médicaments
« Vitaux »**

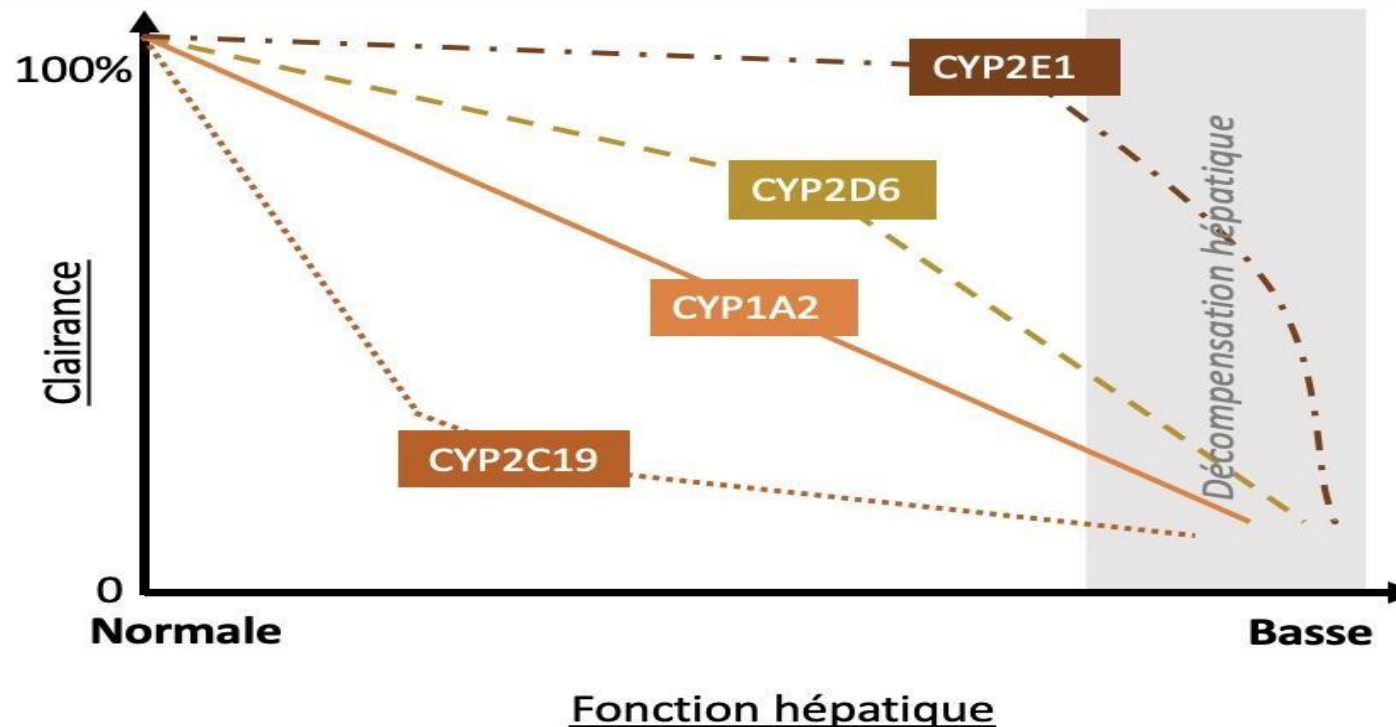
Physiopathologie et facteurs de risque

Corrélation avec le Child? :



Physiopathologie et facteurs de risque

Maladies hépatiques	Enzymes affectées	Médicaments affectés
Cirrhose	CYP2E1, CYP2C19, CYP3A, CYP1A2, et UGTs	Isavuconazole, tacrolimus, sirolimus, cyclosporine, chlorzoxazone, midazolam, dacarbazine, enflurane, diazépam
Hépatite	CYP2E1, CYP3A, et CYP2C19	Isavuconazole, sirolimus, tacrolimus, cyclosporine, chlorzoxazone, midazolam, dacarbazine, oméprazole, phénytoïne, lansoprazole
MASLD	CYP2E1, CYP3A, UGTs, et SULTs	Isavuconazole, sirolimus, cyclosporine, tacrolimus, chlorzoxazone, midazolam, dacarbazine
Cholestase	CYP1A2, CYP2E1, CYP3A4, et UGTs	Acétaminophène, caféine, vérapamil, sirolimus, cyclosporine, tacrolimus, midazolam, isavuconazole



<https://www.ddi-predictor.org>

Adaptation des doses en cas de cirrhose

DDI-Predictor is a website dedicated to quantitative prediction of the impact on drug exposure of drug-drug interactions mediated by cytochromes P450 3A4, 2D6, 2C9, 2C19 and 1A2, as well as genetic polymorphism of these cytochromes, the combined effect of drug interaction and cytochrome polymorphism, cirrhosis, and drug-drug interactions in cirrhotic patients.

LATEST NEWS

A new publication in January 2024

Cuveller E. et al. Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacogenetic Testing as Guides to Psychotropic Drug Dose Adjustment: An Observational Study. *Pharmaceuticals* 2024, 17, 21.

DDI

Polymorphism

DDI-
Polymorphism

Cirrhosis

CIRRHOISIS

IMPACT OF CIRRHOISIS ON DRUG EXPOSURE

SUBSTRATE	Fraction metabolized by each CYP				
	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
IBUPROFEN R	0	0	0.51	0	0

ROUTE
ORAL

PARAMETERS	Child Pugh Class	Fraction of activity remaining					Drug unbound fraction	Drug intestinal bioavailability
		cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2	f_{up}^{CIR}/f_{up}	F_g^{CIR}/F_g
	A	0.59	0.76	0.69	0.32	0.63	1.09	1.00
	B	0.39	0.32	0.52	0.26	0.26	1.31	1.00

www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl

Adaptation des doses en cas de cirrhose



Geneesmiddelen bij levercirrose

INFORMATIONS POUR LES PATIENTS

INFORMATIONS POUR LES PRESTATAIRES DE SOINS DE SANTÉ

Ce site Web est rendu possible par :

Health Base Erasmus MC



Geneesmiddelen bij levercirrose prestataires de soins de santé

MAISON CIRRHOSE DU FOIE MÉDICAMENTS CONNAISSANCE FAQ CONTACT

esoméprazole

Médicaments > Inhibiteurs de la pompe à protons

Inhibiteurs de la pompe à protons

		Child-Pugh A	Child-Pugh B	Child-Pugh C
Ésoméprazole	Sécurité	Aucun effet indésirable connu	Aucun effet indésirable connu	Aucun effet indésirable connu
	Dosage	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire	maximum 20 mg une fois par jour

Cas clinique 1

QCM 1 : Les facteurs qui augmentent le risque d'hépatotoxicité médicamenteuse chez notre patient sont :

- A. Score de Child B
- B. Grade des VO
- C. Insuffisance rénale
- D. Hypoalbuminémie

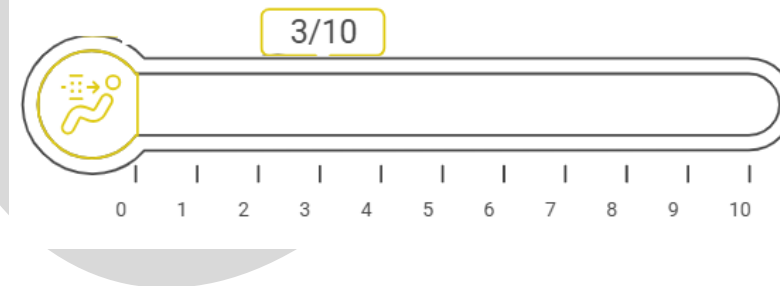


Cas clinique 1

50 ans – Cirrhose classée Child B – CHC BCLC C – Douleur osseuse

QCM 2 : Les antalgiques de pallier 1 autorisés sont:

- A. Paracétamol
- B. AINS non sélectifs
- C. Néfopam (Acupan®)
- D. AINS anti COX2



Cirrhose et antalgiques

Review paper

To use or not to use: Safety of selected painkillers in patients with chronic liver diseases

Marta J. Rorat^{1,2}, Wojciech Szymański², Aleksander Zińczuk²

Table 2. Summary of hepatotoxicity and safety of analgesics in chronic liver disease

Drug	Hepatotoxicity	Usage in chronic liver diseases	Comments
Paracetamol	+	+	Safe dosage in liver cirrhosis is 2 g per day
Metamizole	+	+/- lack of high-quality data	< 10 g per week;
NSAIDs	+	- except the topical form	
Codeine	-	-	
Tramadol	+	+ except liver cirrhosis	



Home > Practice Guidelines > Palliative care and symptom-based management in decompensated cirrhosis

Palliative Care and Symptom-Based Management in Decompensated Cirrhosis

AASLD develops evidence-based practice guidelines and practice guidances which are updated regularly by a multi-disciplinary panel of experts, including hepatologists, and include recommendations of preferred approaches to the diagnostic, therapeutic, and preventive aspects of care.

Practice Guidance



Review

Clinical Guideline on Perioperative Management of Patients with Advanced Chronic Liver Disease

Lidia Canillas^{1,2,3}, Amalia Pelegrina^{1,3,4}, Juan Álvarez^{3,5}, Elena Colominas-González^{1,6}, Antonio Salar⁷, Lluís Aguilera^{3,5}, Fernando Burdio^{1,3,4}, Antonio Montes^{1,3,5}, Santiago Grau^{1,6}, Luis Grande^{4,8} and José A. Carrión^{1,2,3,*}

Table 3. Recommendations for use of analgesics in patients with advanced chronic liver disease.

Analgesic Drug	General Considerations	Dosing Recommendation
Acetaminophen/ paracetamol	Safe [94,100]	Not exceed the daily dose of 2–3 g [94]
NSAID ¹	Avoid use [94]	Avoid use [94]
Metamizole/ dipyrone	Avoid use [98]	Avoid use [98]
Codeine	Avoid use	Avoid use [94]
Tramadol	Use with careful monitoring in patients taking selective serotonin reuptake inhibitors or tricyclic antidepressant. Avoid in patients with seizure history [77,94]	Start with 50 mg/day. Maximum 200 mg/d [101]
		Start with half of usual dose [101]
		Start with half of usual dose [101]
		Formulations [94]
		Formulations [94]
		Start with a quarter of usual dose [101]
		Avoid use [94]

is the preferred analgesic in patients with advanced chronic liver disease. Metamizole should be avoided because they can cause bleeding. Opioids should be used with caution.

n: Strong; Coincidence: 11/11.

Cirrhose et antalgiques : pallier 1

Antalgique	Métabolisme	Principaux risques chez le cirrhotique	Recommandations
Paracétamol	<ul style="list-style-type: none">• Métabolisme hépatique:<ul style="list-style-type: none">✓ Glucuronidation et sulfatation +++✓ < 10 % via CYP2E1• Élimination rénale partielle	<ul style="list-style-type: none">• Hépatotoxicité dose dépendante• Néphrotoxicité• Altération de l'élimination si IR associée (Syndrome hépatoréнал) ou alcoolisme chronique	<ul style="list-style-type: none">• Antalgique de choix chez le cirrhotique• Pas de contre-indication formelle• Limiter la dose à 2–3 g/j• Prudence si insuffisance rénale

Cirrhose et antalgiques : pallier 1

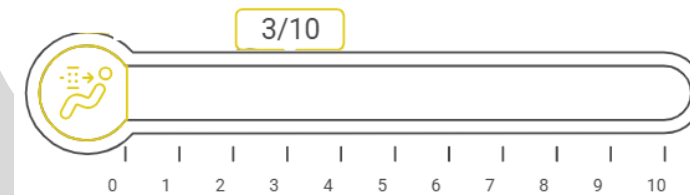
Antalgique	Métabolisme	Principaux risques chez le cirrhotique	Recommandations
Néfopam (Acupan®)	CYP2C19 et CYP1A2	<ul style="list-style-type: none">• Neurologiques : confusion, hallucinations, convulsions, hypertonie	<ul style="list-style-type: none">• Malgré des données limitées : Parmi les moins risqués des antalgiques paliers 1–2
AINS	<ul style="list-style-type: none">• CYP• forte liaison aux protéines plasmatiques	<ul style="list-style-type: none">• Dysfonction rénale +++• Saignements digestifs• Hépatotoxicité idiosyncrasique	<ul style="list-style-type: none">• À éviter chez tous les cirrhotiques

Cas clinique 1

50 ans – Cirrhose classée Child B – CHC BCLC C – Douleur osseuse

QCM 2 : Les antalgiques de pallier 1 autorisés sont:

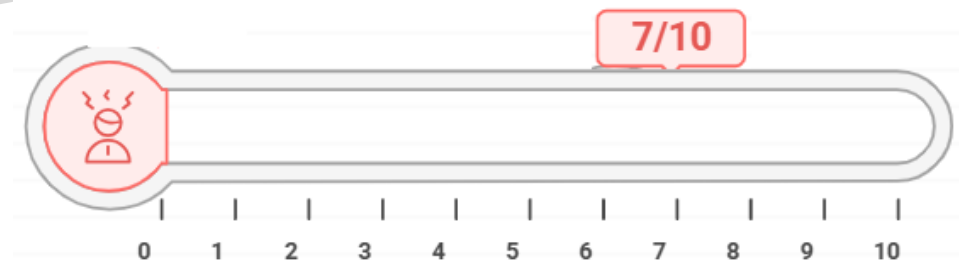
- A. Paracétamol
- B. AINS non sélectifs
- C. Néfopam (Acupan®)
- D. AINS anti COX2



Cas clinique 1



- La douleur de Mr S s'est aggravée même après prescription de Paracétamol 3g/j.
- Actuellement il l'estime à 7/10 selon l'EVA



Cas clinique 1

QCM 3 : L'(es) antalgique(s) autorisé(s) en 2^{ème} intention est
(sont) :

- A. Morphine
- B. Codeine
- C. Tramadol
- D. Fentanyl



Cirrhose et antalgiques :

pallier 2 et 3 : Les opiacés

Classe / Molécule	Métabolisme	Risques chez le patient cirrhotique	Recommandations
Opiacés	Foie : CYP2D6, CYP3A4 + glucuronidation	<ul style="list-style-type: none">• Encéphalopathie hépatique• dépression respiratoire	<ul style="list-style-type: none">• Utilisation prudente• Doses réduites• Intervalles prolongés

Cirrhose et antalgiques :

pallier 2 et 3 : Les opiacés

Classe / Molécule	Risques chez le patient cirrhotique	Recommandations
Tramadol	<ul style="list-style-type: none">• Risque moindre d'encéphalopathie hépatique	<ul style="list-style-type: none">• Possible à faibles doses (50 mg/6h)
Codéine	<ul style="list-style-type: none">• Encéphalopathie hépatique et Dépression respiratoire• Analgésie imprévisible	<ul style="list-style-type: none">• À éviter

Cirrhose et antalgiques :

pallier 2 et 3 : Les opiacés

Classe / Molécule	Risques chez le patient cirrhotique	Recommandations
Tramadol	<ul style="list-style-type: none">• Risque moindre d'encéphalopathie hépatique	<ul style="list-style-type: none">• Possible à faibles doses (50 mg/6h)
Codéine	<ul style="list-style-type: none">• Encéphalopathie hépatique et Dépression respiratoire• Analgésie imprévisible	<ul style="list-style-type: none">• À éviter
Morphine	<ul style="list-style-type: none">• Encéphalopathie hépatique• Dépression respiratoire	<ul style="list-style-type: none">• Doses réduites• Intervalles prolongés
Fentanyl	<ul style="list-style-type: none">• Forte liaison protéique → ↑Risque si hypoalbuminémie	<ul style="list-style-type: none">• Mieux toléré• Réduction de dose si hypoalbuminémie

Précautions à prendre en cas d'utilisation d'un opioïde chez un cirrhotique :

- Absence d'encéphalopathie hépatique
- À éviter en cas d'insuffisance rénale associée
- ↘ Posologie et/ou ↗ l'intervalle entre les doses
- Ne pas utiliser de forme à libération prolongée
- Toujours associer un laxatif (lactulose++)
- Surveillance étroite → EI sévère (trouble de la conscience, dépression respiratoire)
Antagoniser par la naloxone

Les antalgiques: En pratiques

Douleur

Paracétamol po/IV
1g/8-12h

Tramadol po/IV
50 mg/6h
+ lactulose

Morphine
Commencer à faible dose et augmenter en fonction de la tolérance
+lactulose

Cas clinique 1

QCM 3 : L'(es) antalgique(s) autorisé(s) en 2^{ème} intention est (sont) :

- A. Morphine
- B. Codeine
- C. Tramadol
- D. Fentanyl



Cas clinique 1



- Mr S, a présenté une fracture ouverte de la jambe droite suite à un accident domestique
- Son médecin traitant orthopédiste vous appelle pour discuter la possibilité de prescription d'antibiotiques

Cas clinique 1

50 ans – Cirrhose classée Child B – CHC BCLC C –
HDH/RVO – 1^{ère} séance de LEVO – Fracture ouverte de la jambe

QCM 4 : Les antibiotiques qu'on peut prescrire chez ce patient sont :

- A. Bétalactamines
- B. Fluoroquinolones
- C. Macrolides
- D. Métronidazole



Cirrhose et antibiotiques

Cirrhose et anti

Table 1. Summary of Key Pharmacologic and Pharmacokinetic Variables and Dosing Recommendations for Select Antibiotic Agents That Undergo Hepatobiliary Elimination^{10-75,a}

Drug	Dose Adjustment Recommendations, by Child-Pugh Class ^c		
	A	B	C
Azithromycin	None	None	ND; adjustment likely not needed ^a
Cefotaxime	None	None	None
Ceftriaxone	None	None	None ^b
Ciprofloxacin	None	None	None
Clarithromycin	None	None	None
Clindamycin	None	None	50% reduction
Doxycycline	ND	ND	ND
Erythromycin	Adjustment likely needed ^{a,b}	Adjustment likely needed ^{a,b}	Adjustment likely needed ^{a,b}
Isoniazid	Adjustment likely needed (use caution) ^{a,b}	Adjustment likely needed (use caution) ^{a,b}	Adjustment likely needed (use caution) ^{a,b}
Linezolid	None	None	ND (use caution)
Metronidazole	500 mg q 12–24 hr ^a	500 mg q 12–24 hr ^a	500 mg q 12–24 hr ^a
Minocycline	ND (caution advised with chronic use) ^c	ND (caution advised with chronic use) ^c	ND (caution advised with chronic use) ^c
Moxifloxacin	None	None	None
Nafcillin	Adjustment may be needed ^{a,b}	Adjustment may be needed ^{a,b}	Adjustment may be needed ^{a,b}
Nitrofurantoin	ND (caution advised with chronic use) ^a	ND (caution advised with chronic use) ^a	ND (caution advised with chronic use) ^a
Norfloxacin	ND; likely no adjustment needed ^a	ND; likely no adjustment needed ^a	ND; likely no adjustment needed ^a
Pyrazinamide	50% reduction (avoid use if possible) ^a	50% reduction (avoid use if possible) ^a	50% reduction (avoid use if possible) ^a
Quinupristin–dalfopristin	5 mg/kg i.v. q 12 hr	5 mg/kg i.v. q 12 hr	ND (further adjustment may be needed) ^a
Rifabutin	None (use caution)	None (use caution)	Adjustment may be needed (use caution)
Rifampin	Consider 50% reduction ^{a,b,j}	Consider 50% reduction ^{a,b,j}	Consider 50% reduction ^{a,b,j}
Sulfamethoxazole–trimethoprim	ND; likely no adjustment needed ^a	ND; likely no adjustment needed ^a	ND; likely no adjustment needed ^a
Tigecycline	None	None	50% reduction

Table 2 Overview of the 218 recommendations. Details on genesmiddelenbijlevercirrose.nl

Drug class	Safety class	No additional known
	Safe	

Clas

CLINICAL CONSULTATION

Antibiotic dosing in cirrhosis

JENANA HALILOVIC AND BRETT H. HEINTZ

trimethoprim	trimethoprim
Antibiotics, macrolides	Trimethoprim
	Azithromycin
	Clarithromycin
	Erythromycin
	Roxithromycin
Antibiotics, other	Rifaximin
	Clindamycin
	Fosfomycin

Activer

Cirrhose et antibiotiques

Classe d'antibiotiques	Exemples	Métabolisme	Risques chez le cirrhotique	Recommandations
β-lactamines	Pénicillines, Céphalosporines Carbapénèmes	rénale +++ hépatique +/-	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatotoxicité 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'adaptation posologique
Macrolides	Azithromycine Clarithromycine	Hépatique (CYP3A4)	<ul style="list-style-type: none"> • Surdosage si cirrhose avancée • Hépatotoxicité • Interactions médicamenteuses • Allongement de QT 	<ul style="list-style-type: none"> • pas d'ajustement de dose • Azithromycine ++
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine Lévofloxacine Norfloxacine	rénale Hépatique +/-	<ul style="list-style-type: none"> • Surdosage si IR associée 	<ul style="list-style-type: none"> • Adapter la dose si IR

Cirrhose et antibiotiques

Classe d'antibiotiques	Exemples	Métabolisme	Risques chez le cirrhotique	Recommandations
Aminosides	Gentamicine Amikacine	Rénale	<ul style="list-style-type: none"> • Néphrotoxicité + + + • Risque de surdosage si IR ou syndrome hépatorénal 	<ul style="list-style-type: none"> • Utilisation limitée
Tétracyclines	Doxycycline	Hépatique	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatotoxicité • Risque ↑ si cirrhose décompensée 	<ul style="list-style-type: none"> • Ajustement de doses • Éviter si cirrhose décompensée
Métronidazole	—	Hépatique (CYP450)	Neurotoxicité (neuropathie, confusion)	<ul style="list-style-type: none"> • Ajustement de dose • Surveillance neurologique
Glycopeptides	Vancomycine	rénale	Néphrotoxicité	<ul style="list-style-type: none"> • Adaptation des doses si insuffisance rénale

Cas clinique 1

50 ans – Cirrhose classée Child B – CHC BCLC C –
HDH/RVO – 1^{ère} séance de LEVO – Fracture ouverte de la jambe

QCM 4 : Les antibiotiques qu'on peut prescrire chez ce patient :

- A. Bétalactamines
- B. Fluoroquinolones
- C. Macrolides
- D. Métronidazole



Cas clinique 1

50 ans – Cirrhose classée Child B – CHC BCLC C –
HDH/RVO – 1^{ère} séance de LEVO – Fracture ouverte de la jambe



3j après la fracture, Mr S a présenté une embolie pulmonaire

(Une anticoagulation préventive n'était pas prescrite !)

Cas clinique 1

QCM 5 : Les anticoagulants autorisés chez notre patient sont :

- A. HBPM
- B. HNF
- C. AVK
- D. AOD



Cirrhose et anticoagulants

Clinical Guideline on Perioperative Management of Patients with Advanced Chronic Liver Disease

Lidia Canillas ^{1,2,3}, Amalia Pelegrina ^{1,3,4}, Juan Álvarez ^{3,5}, Elena Colominas-González ^{1,6}, Antonio Salar ⁷, Lluís Aguilera ^{3,5}, Fernando Burdio ^{1,3,4}, Antonio Montes ^{1,3,5}, Santiago Grau ^{1,6}, Luis Grande ^{4,8} and José A. Carrion ^{1,2,3,*}

Une prophylaxie des accidents thromboemboliques est-elle recommandée en cas d'un facteur de risque ?

Réduction des **facteurs anticoagulants**

+

Augmentation des facteurs **procoagulants** d'origine **endothéliale**

Diminution des facteurs **procoagulants** d'origine **hépatique**

Etat **d'hypercoagulabilité**

Clinical Guideline on Perioperative Management of Patients with Advanced Chronic Liver Disease

Lidia Canillas ^{1,2,3}, Amalia Pelegrina ^{1,3,4}, Juan Álvarez ^{3,5}, Elena Colominas-González ^{1,6}, Antonio Salar ⁷, Luis Aguilera ^{3,5}, Fernando Burdio ^{1,3,4}, Antonio Montes ^{1,3,5}, Santiago Grau ^{1,6}, Luis Grande ^{4,8} and José A. Carrión ^{1,2,3,*}

Une prophylaxie des accidents thromboemboliques est-elle recommandée en cas d'un facteur de risque ?

- **Recommandation:**

Une prophylaxie de la thromboembolie veineuse peut être bénéfique. L'utilisation d'une HBPM est raisonnable après exclusion d'une insuffisance rénale sévère.

Cirrhose et anticoagulants

Classe	Particularités en cas de cirrhose	Avantages	Limites / Risques	Recommandations
HBPM	Activité dépendante de l'antithrombine (↓ en cirrhose)	Efficacité et sécurité bien documentées	Surdosage possible (ascite, IR)	Traitement de référence <ul style="list-style-type: none"> • Prudence si IR • Adapter selon le poids sans ascite
AVK	<ul style="list-style-type: none"> • INR souvent élevé d'emblée • Forte liaison à l'albumine 	Large expérience	Difficulté d'adapter les posologies en fonction de l'INR	Peut être prescrit quelque soit le Child
AOD	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Fraction libre (hypoalbuminémie) • ↓ Clairance (CYP450) 	Pas de surveillance biologique	Risque hémorragique variable selon Child	<ul style="list-style-type: none"> • Child A–B (prudence) • Contre-indiqués Child C

AOD et cirrhose

Paramètres	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
Recommandations CHILD A	Dose standard	Dose standard	Dose standard	Dose standard
Recommandations CHILD B	CI	Utiliser avec prudence	Utiliser avec prudence	Utiliser avec prudence
Recommandations CHILD C	CI	CI	CI	CI

AOD : Modalités de prescription

Plaquettes <20.000/ μ l

Contre indiqués

→ **Risque
hémorragique++**

20.000-50.000/ μ l

- Surveillance rapprochée clinique et du taux des plaquettes
- **Moitié dose** si présence de facteur de risque hémorragique (ATCD d'hémorragie sévère; HAS-BLED score)

>50.000/ μ l

- Surveillance clinique et du taux des plaquettes

En pratique:

Quels anticoagulants?

Au moment du diagnostic de
l'accident thromboembolique

HBPM (! eGFR < 15)

Child Pugh A/B

AOD ou HBPM/AVK

Child Pugh C

HBPM +/- AVK

Cas clinique 1

QCM 5 : Les anticoagulants autorisés chez notre patient sont :

A. HBPM

B. HNF

C. AVK

D. AOD



Cas clinique 1



- Mr S, a présenté un épisode dépressif avec insomnie suite à l'annonce de son diagnostic et l'aggravation de son état
- Un traitement par antidépresseur \pm anxiolytique a été indiqué par le psychiatre

Cas clinique 1

QCM 6 : Le(s) psychotrope(s) qu'on va prescrire à ce patient est (sont):

- A. Sertraline (ISRS)
- B. Benzodiazépine
- C. Hydroxyzine
- D. Amitryptiline (ADT)

Cirrhose et psychotropes



Classe	Médicament	Métabolisme	Effets indésirables hépatiques	Recommandations
Antidépresseur	Sertraline (ISRS)	CYP2D6, 3A4	Toxicité hépatique Risque d'allongement du QT	Commencer avec 50 % de la dose. Augmentation progressive Contre-indiqué si Child C
	Venlafaxine (ISRNA)			
	Amitriptyline (ADT)	CYP2D6, CYP2C19		À éviter si possible. Si nécessaire : débiter à 25–50 % de la dose
Anxiolytique	Hydroxyzine (Atarax®)	Excrétion biliaire (70 %)	Toxicité hépatique Risque d'allongement du QT	Commencer avec 50 % de la dose. Ajuster selon les effets indésirables
	Benzodiazépines	CYP450 sauf (lorazépam, oxazépam, témazépam) → glucuronidation directe	Risque d'encéphalopathie hépatique	Préférer (lorazépam, oxazépam, témazépam) Débiter à faible dose.



Classe	Médicament	Métabolisme	Effets indésirables hépatiques	Recommandations
Antipsychotique	Haloperidol (Haldol®)	CYP3A4 et CYP2D6	Toxicité hépatique Risque d'allongement du QT	Débuter à faible dose Augmenter progressivement. Éviter si insuffisance hépatique sévère / cirrhose décompensée.
	Quétiapine			
	Chlorpromazine (Largactil®)	CYP2D6, 1A2		À éviter Si nécessaire : débuter à 25 % de la dose
Anti-épileptique	Valproate de sodium (Dépakine®)	(β -oxydation mitochondriale, glucuronidation)	Hépatotoxicité sévère	Contre-indiqué

Cas clinique 1

QCM 6 : Le(s) psychotrope(s) qu'on va prescrire à ce patient est (sont) :

A. Sertraline (ISRS)

B. Benzodiazépine

C. Hydroxyzine

D. Amitriptyline (ADT)



Cas clinique 2

STIGGE

Cas clinique 2

- Mr SB âgé de 56 ans, sans consommation de tabac ni d'alcool
 - **Diabète** de type 2 depuis 5 ans sous Metformine 850mg*3/jour et Glimépiride 2mg/jour
 - **Dyslipidémie** depuis 3 ans sous Atorvastatine 40 mg/jour
- Adressé par son diabétologue car **échographie abdominale**: Ascite de moyenne abondance, foie stéatosique et dysmorphique d'hépatopathie chronique
- **Examen physique**: IMC=31 kg/m², tour de taille: 105cm, TA:130/80 mmHg, angiomes stellaires, matité abdominale.

Cas clinique 2

- **Biologie:**

- GB: 7580, Hb: 14g/dl, PLQ: 98000

- TP: 48%, ASAT: 1,3N, ALAT: 1,2N, GGT: 45UI/L, PAL: 102UI/L, Bili: 36umol/l, Albuminémie: 32g/L

- Glycémie à jeun: 5,3 mmol/l, HBA1c: 7%, Cholestérol total: 5.8 mmol/l, LDL: 1.2 mmol/l, Triglycérides: 1.5g/l

- Clairance de la créatinine: 70ml/min

- **Ponction d'ascite:** liquide transsudatif non infecté

- Sérologies du VHC et du VHB négatives, bilan immunologique négatif.

- **Diagnostic d'une cirrhose MASLD décompensée classée CHILD C10 retenu**

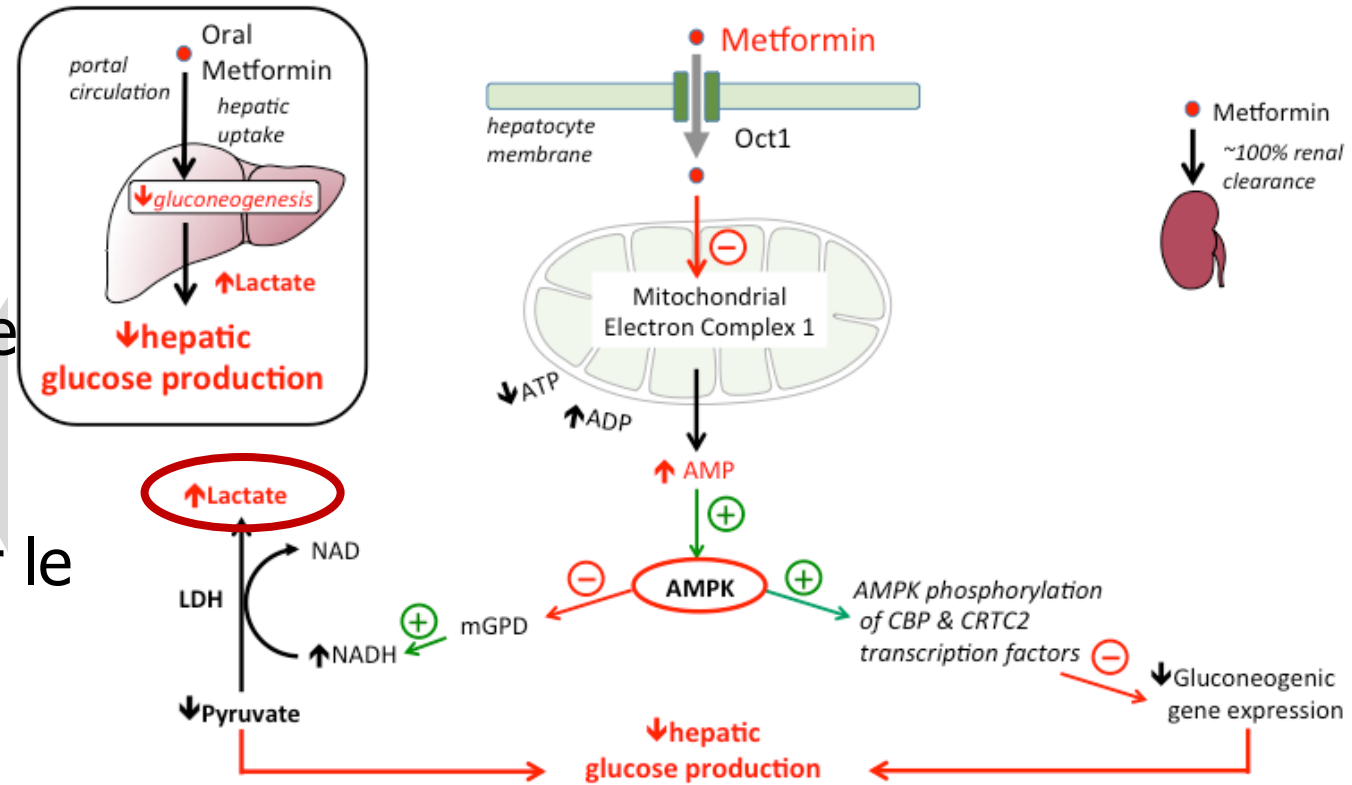
Cas clinique 2

- **Q1:** Concernant le traitement de diabète de ce patient, vous sollicitez son diabétologue pour:
 - A. Arrêter la metformine
 - B. Diminuer la dose de metformine à 1000 mg/jour
 - C. Arrêter le glimépiride
 - D. Mettre sous insuline
 - E. Mettre sous sémaglutide

Cirrhose et antidiabétiques

Metformine

- **Mécanisme d'action:** inhibe la gluconéogenèse hépatique + insulinosensibilisateur → pas de risque d'hypoglycémie
- **Pharmacologie:** Non métabolisée par le foie + excrétion rénale
- Cirrhose décompensée / insuffisance rénale sévère: risque **d'acidose lactique**
- Ne pas dépasser la dose de 1500 mg / jour chez les patients cirrhotiques



Metformine et cirrhose

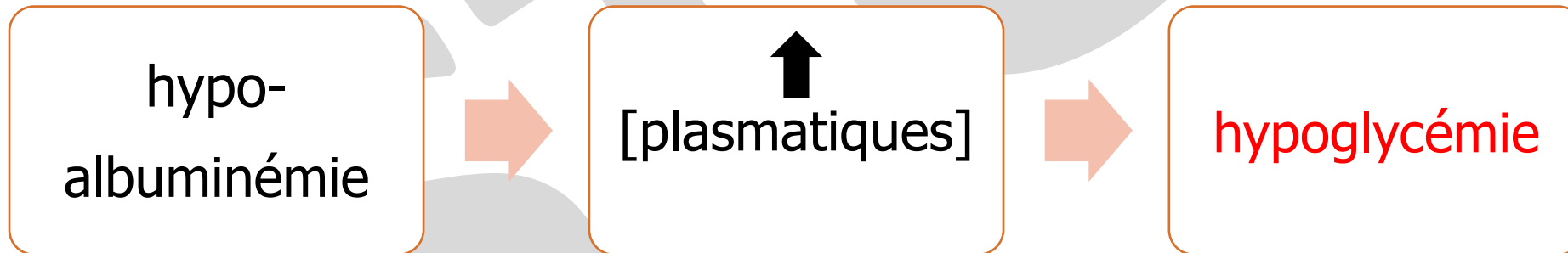
	Child A	Child B	Child C
Metformine	<ul style="list-style-type: none">• Autorisée• Adaptation à la fonction rénale	Contre-indiquée	

Sulfamides hypoglycémiant

Mécanisme d'action: Stimulation de la sécrétion d'insuline indépendamment de la glycémie → **Risque d'hypoglycémie**

Pharmacologie:

- CYP450
- Liaison aux protéines sériques



- Diminution de la clairance hépatique → **Hypoglycémie prolongée**

Sulfamides hypoglycémiants et cirrhose

	Child A	Child B	Child C
Sulfamides hypoglycémiants	<ul style="list-style-type: none">• Child A5: autorisés, vigilance hypoglycémie• Child A6: contre-indiqués		Contre-indiqués

Les inhibiteurs de la DPPA-4 (gliptines)

- **Mécanisme d'action:** Sécrétagogues de l'insuline dépendants du glucose → Pas de risque d'hypoglycémie
- Paramètres pharmacologique similaires chez les cirrhotiques compensés vs sujets témoins
- Absence de bénéfices cardiovasculaires
- Absence d'effet sur la perte pondérale
- EI: Pas d'effets secondaires sévères

Inhibiteurs de la DPPA-4 et cirrhose

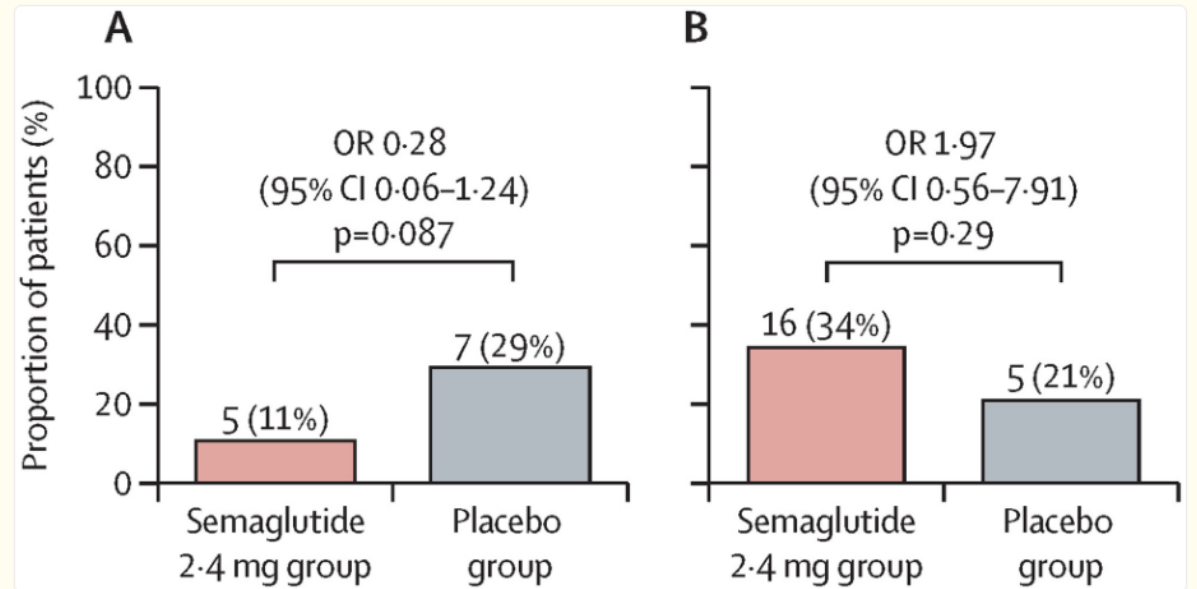
	Child A	Child B	Child C
Vildagliptine	Autorisée si Child A5	Contre-indiquée	Contre-indiquées
Sitagliptine	Autorisées		
Linagliptine			
Saxagliptine			
Algogliptine			

Les agonistes des récepteurs du GLP-1

- **Mécanisme d'action:** stimulent la sécrétion d'insuline + diminuent la sécrétion de glucagon de manière dépendante du glucose → pas de risque d'hypoglycémie
- Protection cardiovasculaire + perte de poids

- 71 patients Cirrhose MASLD compensée
- Semaglutide vs placebo puis PBH à S48
- Absence de différence significative sur l'amélioration de la fibrose et la non aggravation de la NASH

Figure 2: Improvement in liver fibrosis and no worsening of NASH (A) and resolution of NASH (B) at 48 weeks.



- Effets secondaires: nausée, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie
- Pas de décompensation de la cirrhose

Les agonistes des récepteurs du GLP-1

	Child A	Child B	Child C
Liraglutide	Autorisé	Autorisé avec précaution	Contre-indiqués
Dulaglutide	Autorisé	Autorisé avec précaution	
Semaglutide	Autorisé	Autorisé avec précaution	
Evaluation nutritionnelle car risque de troubles gastro-intestinaux et de malnutrition			

Inhibiteurs du SGLT2

- **Mécanisme d'action:** inhibition réabsorption rénale du glucose → Glycosurie
- **Pharmacologie:** glucuronidation
- Bénéfices cardiovasculaires et rénaux → Ttt de 1^{ère} ou 2^{ème} intention du DT2
- **EI:** déshydratation, hypotension, acidocétose et mycoses génitales
- **Données insuffisantes chez les cirrhotiques: Non autorisés**
- Etudes pharmacologiques suggèrent une accumulation croissante avec l'aggravation de la fonction hépatique

European Association for the Study of Diabetes (EASD) Diabetologia 2022

American Diabetes Association (ADA) Diabetes Care 2026

Boursier et al., Diabetes Metab. 2021

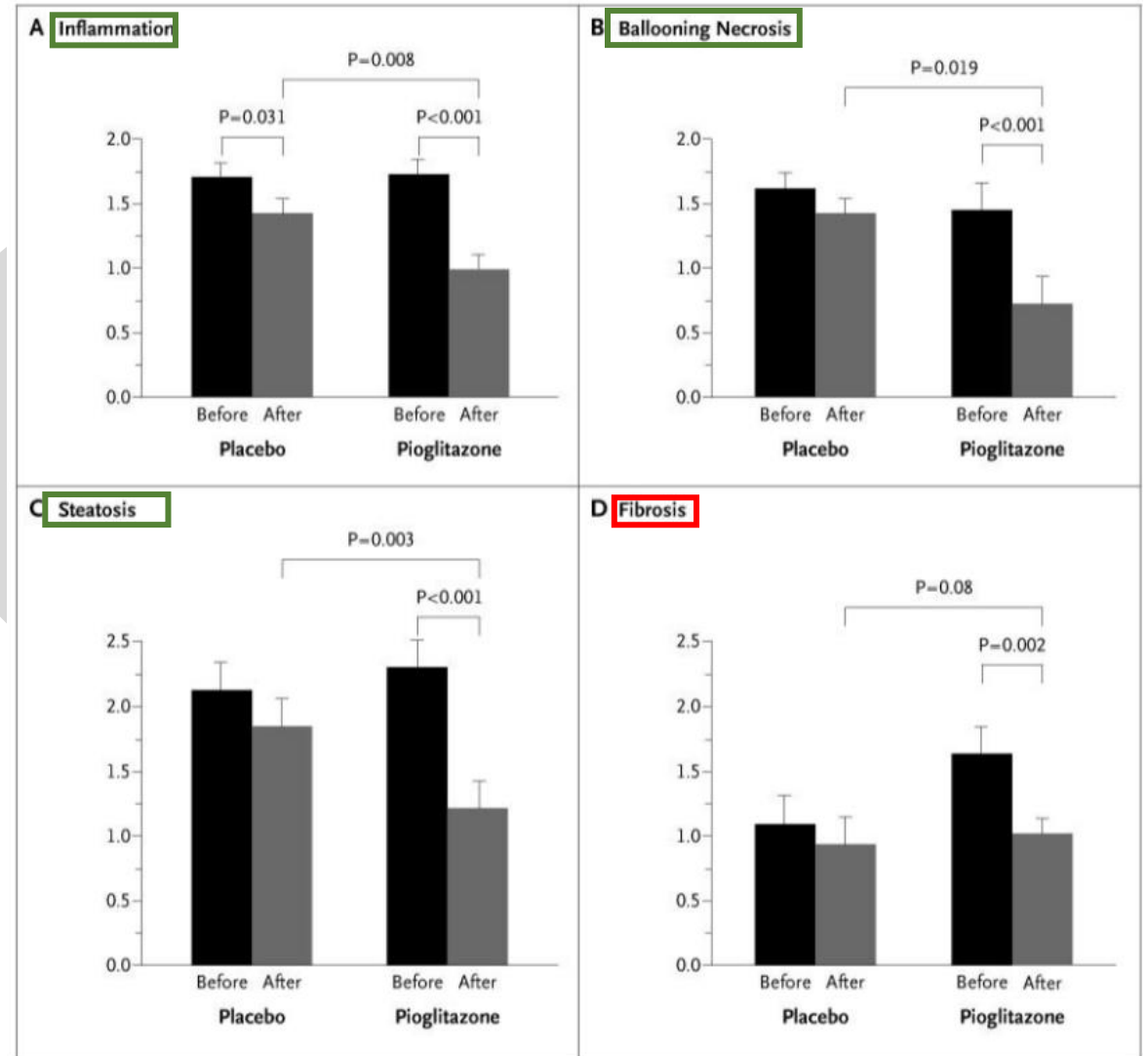
Pioglitazone

- **Mécanisme d'action:** ligands pour le facteur de transcription PPAR-g → sensibilisateurs à l'insuline
- **Pharmacocinétique:** CYP450

- RCT pioglitazone vs placebo
- 55 patients DT2 + NASH prouvée histologiquement
- PBH après 6 mois: amélioration des paramètres histologiques sauf fibrose

MAIS: Effets indésirables:

- prise de poids
 - insuffisance cardiaque congestive
 - fractures osseuses
 - rôle dans le cancer de la vessie
- prescription et disponibilité limitées



Insuline

- L'insulinothérapie peut être utilisée **quel que soit le degré d'insuffisance hépatique**
- La dose de l'insuline doit être surveillée régulièrement afin de réduire le risque d'hypoglycémie: intérêt du **contrôle glycémique continu**
- Schéma insulinique recommandé chez les patients atteints de cirrhose: insuline basale seule ou associée à l'insuline prandiale.
- **Les analogues lents et rapides** de l'insuline doivent être privilégiés aux insulines humaines classiques afin de réduire le risque d'hypoglycémie.



Antidiabétiques et cirrhose

	Child A	Child B	Child C
Metformine	oui	non	non
Sulfamides hypoglycémiants	oui si Child A5	non	non
Inhibiteurs de la DPP4 (Gliptines)	oui	oui avec précaution	non
Agonistes du GLP1	oui	non	non
Inhibiteurs du SGLT2	non	non	non
Insuline	oui	oui	oui

Cas clinique 2

- **Q1:** Concernant le traitement de diabète de ce patient, vous sollicitez son diabétologue pour:
 - A. Arrêter la metformine
 - B. Diminuer la dose de metformine à 1000 mg/jour
 - C. Arrêter le glimépiride
 - D. Mettre sous insuline
 - E. Mettre sous sémaglutide

Cas clinique 2

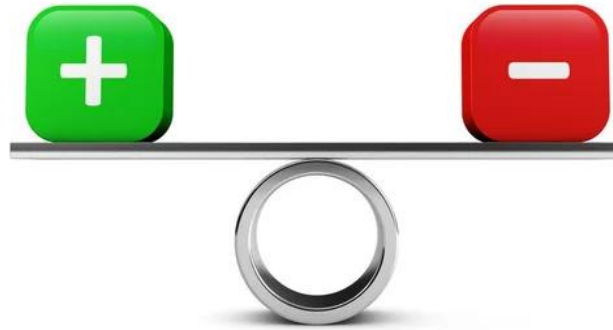
- **Q2:** Concernant la prescription des statines chez notre patient:
 - A. Garder le patient sous atorvastatine 40mg/j
 - B. Diminuer la dose d'atorvastatine à 20 mg/j
 - C. Switcher vers simvastatine 40 mg/jour
 - D. Switcher vers rosuvastatine 20 mg/jour
 - E. Arrêter les statines

Cirrhose et statines

Statines et cirrhose

Effet positif sur:

- progression de la fibrose
- réduction de la pression portale
- diminution du risque de décompensation
- amélioration de la survie



Risques:

- Hépatotoxicité
- Rhabdomyolyse
 - réduction de l'activité du CYP3A4
 - altération des transporteurs MRP2 et SLCO1B
 - réduction de l'absorption hépatique

Statines et cirrhose: Essais contrôlés randomisés

Auteur , année	n	Statine	Hépatotoxicité	Toxicité musculaire
Abrales et al., Gastroenterology, 2009	59	SMV	non	non
Pollo-Flores et al., Digestive and Liver Disease, 2015	34	SMV	non	non
Abrales et al., Gastroenterology, 2016	158	SMV	non	2 cas de rhabdomyolyse (2,8%), maladie hépatique avancée
Wani et al., World Journal of Hepatology, 2017	97	SMV	non	1 cas de rhabdomyolyse
Bishnu et al., European Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2018	23	ATV	non	non
Vijayaraghavan et al., American Journal of Gastroenterology, 2020	220	SMV	3 patients: élévation transitoire des transaminases	3 patients (3.7%) élévation de la créatine kinase
Kronborg et al, Hepatology, AASLD 2023	78	ATV	non	non
Alvarado et al, Hepatology, 2025	82	SMV	non	non

Statines et cirrhose

	Child A	Child B	Child C
Statines	Oui	<ul style="list-style-type: none">- Pas de directives consensuelles- Dose minimale efficace si indication- Surveillance rhabdomyolyse	

Cas clinique 2

• **Q2:** Concernant la prescription des statines chez notre patient:

A. Garder le patient sous atorvastatine 40mg/j

B. Diminuer la dose d'atorvastatine à 20 mg/j

C. Switcher vers simvastatine 40 mg/jour

D. Switcher vers rosuvastatine 20 mg/jour

E. Arrêter les statines

Cas clinique 2

- Mr SB rapporte une symptomatologie de RGO (pyrosis, régurgitations) évoluant depuis 6 mois: déjà été mis sous esoméprazole 40 mg/jour pendant 8 semaines avec une bonne réponse, puis récidive des symptômes à l'arrêt des IPP.
- EOGD: VO grade II, oesophagite grade B de Los Angeles

Cas clinique 2

Q3: Devant ce tableau vous prescrivez:

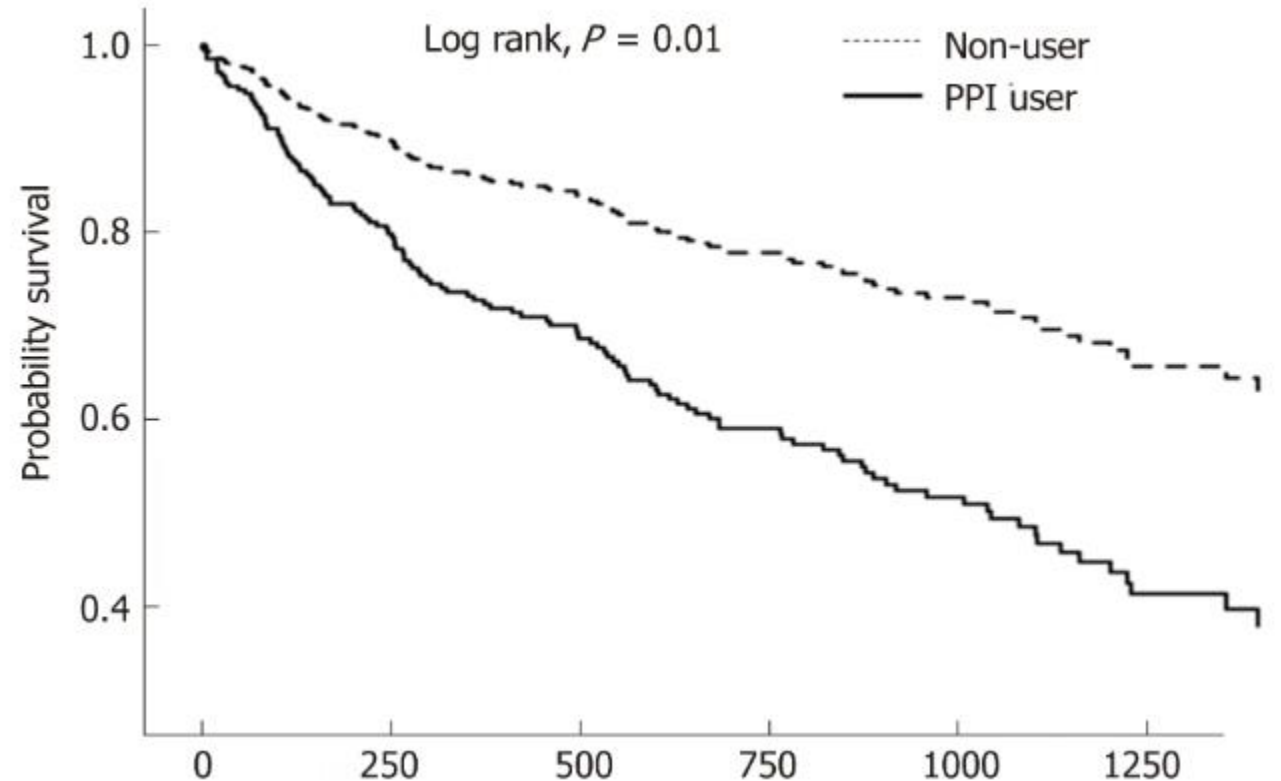
- A. Esoméprazole 40 mg/jour
- B. Esoméprazole 20 mg/jour
- C. Oméprazole 20 mg/jour
- D. Lansoprazole 30 mg/jour
- E. Aucun IPP

Cirrhose et IPP

STAGE

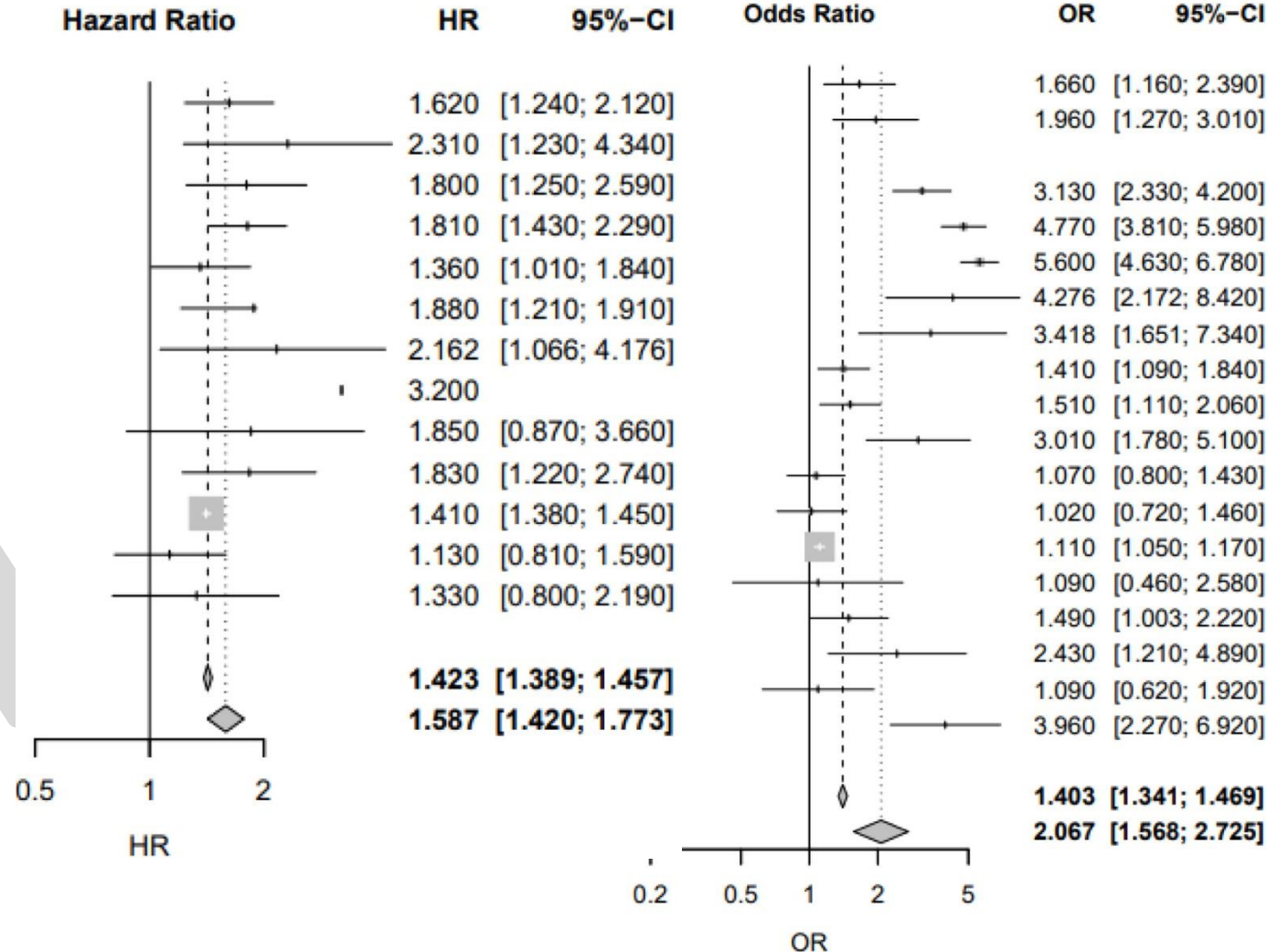
IPP au long cours et cirrhose: augmentation de la mortalité

- Etude rétrospective
- 295 patients cirrhose décompensée
- 238 sous IPP VS 57 sans IPP
- Timing IPP: avant 3 mois/ après 6mois de la décompensation
- Dose IPP: cumulative defined daily dose (cDDD) ≥ 28
- IPP + \rightarrow mortalité plus élevée HR ajusté = 2,10

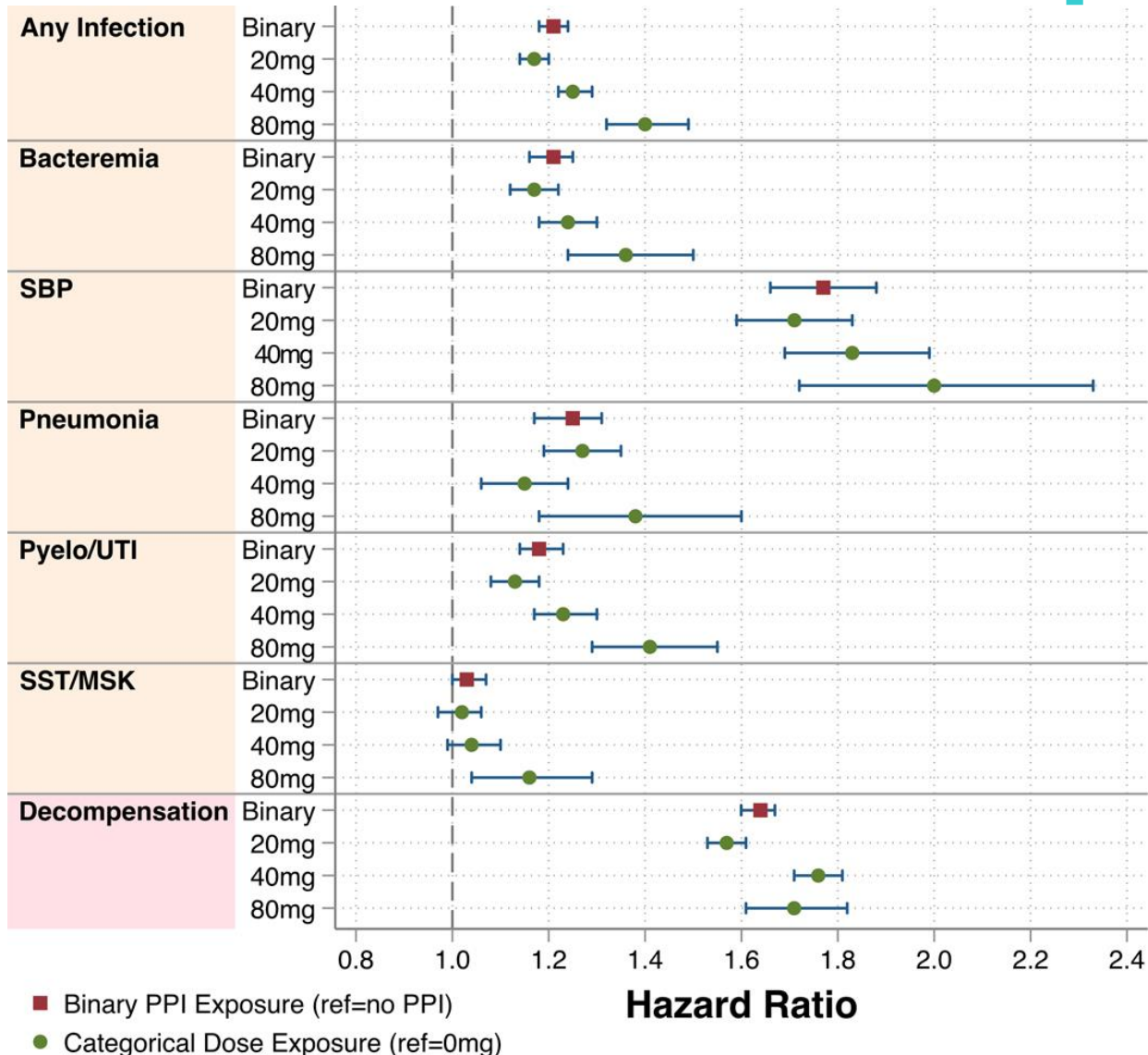


IPP au long cours et cirrhose: encéphalopathie hépatique

- Revue systématique et méta-analyse 22 études
- L'utilisation des IPP augmente significativement le risque d'EH



IPP au long cours et cirrhose: infections et décompensation



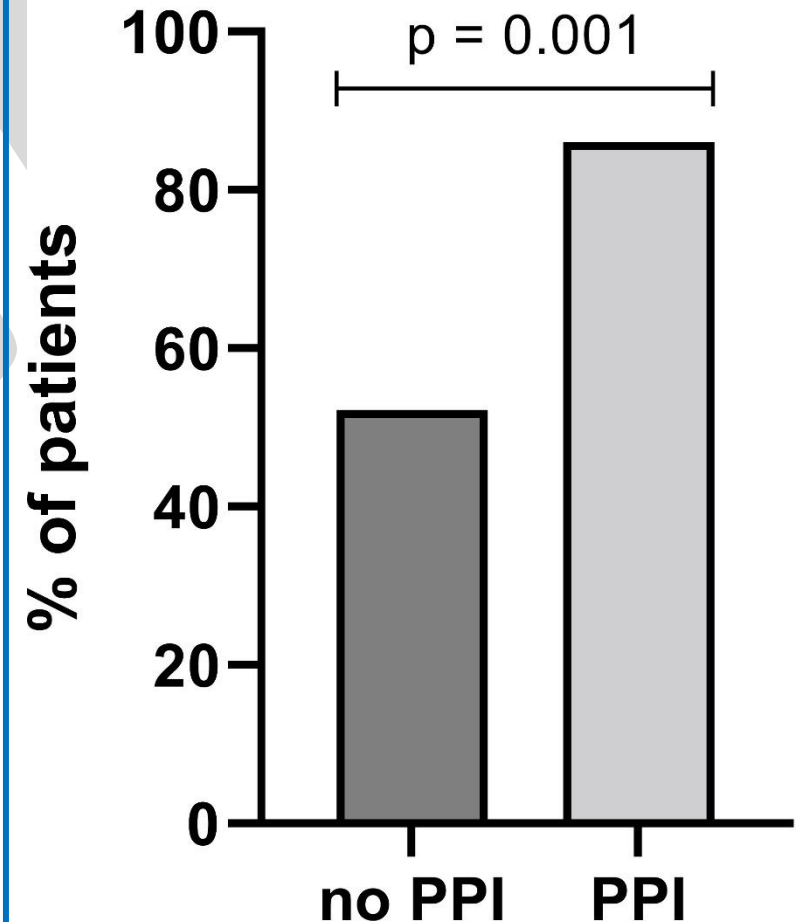
- Cohorte retrospective
- 76,251 patients cirrhotiques
- 23,628 sous IPP
- L'exposition aux IPP augmente le risque des infections et des décompensations
- Risque augmente avec la dose de l'IPP

IPP et cirrhose: translocation bactérienne

- Etude prospective
- 80 patients cirrhotiques/ TIPS
- 57 patients sous IPP dans les 4 semaines précédentes
- Prélèvements sanguins veine porte + PCR 16S rRNA pour étude translocation bactérienne
- **Translocation bactérienne plus élevée chez les IPP+**



bacterial DNA portal vein



IPP et cirrhose

En cas d'indication formelle pour la prescription des IPP

	Child A et B	Child C
Esoméprazole	Dose standard (40mg)	1/2 dose (20mg)
Oméprazole	Dose standard (20mg)	A éviter
Rabéprazole	1/2 dose (10mg)	Déconseillé
Lansoprazole	Déconseillé	
Pantoprazole		

Cas clinique 2

Q3: Devant ce tableau vous préconisez:

- A. Esoméprazole 40 mg/jour
- B. Esoméprazole 20 mg/jour
- C. Oméprazole 20 mg/jour
- D. Lansoprazole 30 mg/jour
- E. Aucun IPP

Take home messages

- ❑ Il n'existe **pas de paramètre unique fiable** pour adapter les doses
- ❑ La gestion thérapeutique doit être individualisée selon la sévérité de la cirrhose, les comorbidités et les traitements associés.
- ❑ **Paracétamol** : l'antalgique de première intention
- ❑ **AINS** : risque d'insuffisance rénale et d'hémorragie
- ❑ **Benzodiazépines et opioïdes** : risque d'encéphalopathie
- ❑ **Insulinothérapie**: traitement de choix en cas de cirrhose décompensée
- ❑ **Statines**: vigilance pour la toxicité musculaire en évitant de soustraire les patients
- ❑ **IPP**: ne doivent être prescrits qu'en cas d'indication formelle