

MISE AU POINT

Cirrhose et médicaments psychotropes : risques et bénéfices

Lucy Meunier^{1,2,*}, Camille Barrault³¹ Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital St Eloi, CHU Montpellier² IRMB, U1183, The Institute for Regenerative Medicine and Biotherapy (IRMB)³ Equipe de Liaison et de Soins en Addictologie, Service d'Hépatogastroentérologie, CH Intercommunal de Créteil, France* Correspondance : Lucy MEUNIER, Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital St Eloi, CHU Montpellier. Email : lucy-meunier@chu-montpellier.fr**Résumé :**

La cirrhose modifie profondément la pharmacocinétique des médicaments en raison de l'insuffisance hépatocellulaire et de l'hypertension portale, entraînant une diminution du métabolisme hépatique, une augmentation des concentrations plasmatiques et un risque accru d'effets indésirables. Ces anomalies augmentent avec la sévérité de la maladie hépatique. Or, en cas de cirrhose liée à l'alcool, l'association fréquente à des comorbidités psychiatriques nécessite l'utilisation de médicaments psychotropes, une classe particulièrement à risque du fait de leur métabolisme hépatique important et de leurs effets sédatifs. Ils sont d'ailleurs probablement sous-utilisés en raison des craintes des prescripteurs. Quelques conseils pratiques peuvent aider les différents soignants de ces patients complexes. La prescription chez le patient cirrhotique doit reposer sur plusieurs principes: adaptation des doses, préférence pour les molécules à demi-vie courte, faible liaison protéique, élimination rénale et évaluation des interactions médicamenteuses. Les antidépresseurs, antipsychotiques et benzodiazépines nécessitent une réduction posologique, une titration progressive et une surveillance clinique étroite, notamment neurologique. Concernant les traitements du trouble de l'usage de l'alcool (MAUD), les données récentes suggèrent qu'ils restent sous-utilisés malgré un bénéfice clinique important. Plusieurs études montrent une diminution des hospitalisations liées à l'alcool et des coûts de santé chez les patients traités, y compris en cas de cirrhose. Ces résultats soutiennent une utilisation raisonnée mais plus large des traitements addictologiques chez les patients atteints de maladie hépatique chronique.

Mots clés : cirrhose, trouble lié à l'usage d'alcool, médicaments psychotropes, médicaments anti-craving**Abstract:**

Cirrhosis profoundly alters the pharmacokinetics of drugs due to hepatocellular insufficiency and portal hypertension, leading to reduced hepatic metabolism, increased plasma concentrations and a heightened risk of adverse effects. These abnormalities increase with the severity of liver disease. However, in cases of alcohol-related cirrhosis, the frequent association with psychiatric comorbidities necessitates the use of psychotropic drugs, a class that is particularly at risk due to their extensive hepatic metabolism and sedative effects. Indeed, they are likely underused due to prescribers' concerns. A few practical tips may assist the various healthcare professionals caring for these complex patients. Prescribing for patients with cirrhosis must be based on several principles: dose adjustment, a preference for drugs with a short half-life, low protein binding, renal elimination, and assessment of drug interactions. Antidepressants, antipsychotics and benzodiazepines require dose reduction, gradual titration and close clinical monitoring, particularly neurological monitoring. With regard to treatments for alcohol use disorder (AUD), recent data suggest that they remain underused despite significant clinical benefits. Several studies show a reduction in alcohol-related hospitalizations and healthcare costs among treated patients, including those with cirrhosis. These findings support a judicious but broader use of addiction treatments in patients with chronic liver disease.

Key words: cirrhosis, use disorder, psychotropic drugs, medication against alcohol use disorder

1. INTRODUCTION

La prise en charge médicamenteuse des patients atteints de cirrhose représente un défi majeur en pratique clinique. En effet, le foie joue un rôle central dans le métabolisme de la majorité des médicaments et toute altération de la fonction hépatique peut entraîner des modifications importantes de leur efficacité et de leur tolérance. Chez les patients ayant une cirrhose avancée avec une insuffisance hépatocellulaire, la diminution des capacités métaboliques du foie expose à un risque accru de surdosage, d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses. Les hépatologues et les addictologues rechignent à prescrire des psychotropes (dans le sens large du terme) par crainte des effets indésirables neurologiques, en particulier la sédation excessive, souvent appelée par excès « encéphalopathie hépatique » (AFEF 2019).

Cette problématique est particulièrement importante dans le domaine de l'addictologie car les psychotropes et les médicaments du trouble de l'usage de l'alcool (MAUD : *Medications for Alcohol Use Disorder*) qui pourraient être utilisés chez des patients présentant une maladie du foie avancée liée à l'alcool sont probablement sous-utilisés. Cet article devrait aider les praticiens à adapter leur prescription pour utiliser les médicaments utiles aux patients ayant une cirrhose liée à l'alcool.

2. FOIE: ORGANE CENTRAL DU MÉTABOLISME MÉDICAMENTEUX

Les agonistes du récepteur du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), tels que le sémaglutide et la liraglutide, ont suscité un intérêt croissant comme approche thérapeutique ciblant les mécanismes centraux des stéatohépatites métaboliques. Initialement développés et validés pour le traitement du diabète de type 2 et de l'obésité, ces traitements exercent des effets métaboliques systémiques qui s'inscrivent directement dans la physiopathologie de la MASLD et de la MASH. En stimulant la sécrétion d'insuline de manière glucose-dépendante, en réduisant la sécrétion de glucagon et en modulant la prise alimentaire par des effets centraux, ils contribuent à une amélioration globale de l'homéostasie métabolique (11).

2.1. Métabolisme hépatique des médicaments

Environ 70 à 80 % des médicaments sont métabolisés par le foie. Le métabolisme hépatique repose principalement sur deux grandes phases enzymatiques (figure 1).

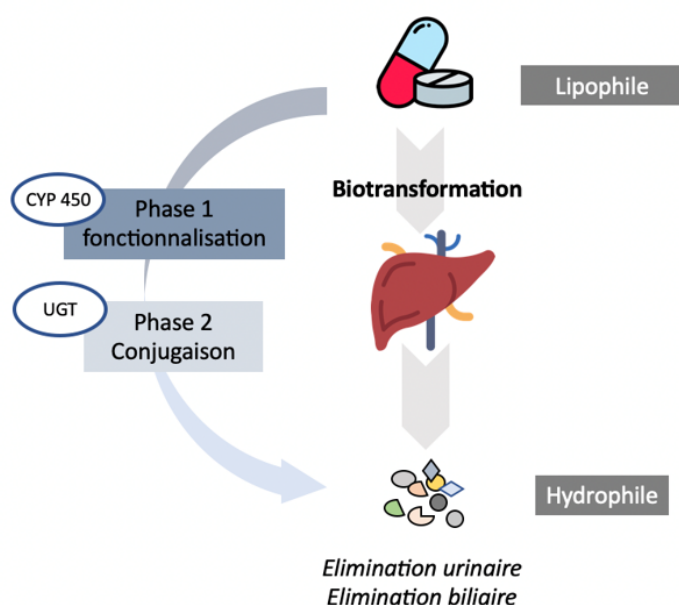


Figure 1. Métabolisme hépatique des médicaments. Adapté de Almazroo et al.

2.1.1. La phase I : fonctionnalisation

La phase I correspond à des réactions d'oxydation, de réduction ou d'hydrolyse. Ces transformations, souvent assurées par les enzymes du cytochrome P450 (CYP), permettent d'ajouter ou d'exposer des groupes fonctionnels sur la molécule du médicament. Cette étape peut conduire à une inactivation du médicament ; la formation de métabolites actifs ; parfois, la production de composés toxiques.

2.1.2. La phase II : conjugaison

La phase II consiste à ajouter des groupements hydrophiles, tels que les glucuronides ou les sulfates, afin de rendre les molécules plus facilement éliminables 1) dans les urines par les reins ou 2) dans la bile.

2.2. Impact de la cirrhose sur le métabolisme des médicaments

La cirrhose modifie profondément la pharmacocinétique des traitements médicamenteux du fait de l'insuffisance hépatocellulaire mais aussi de l'hypertension portale (liée, entre autres, aux dépôts de fibres collagènes autour des capillaires hépatiques. Plus la maladie hépatique est sévère, plus les capacités de métabolisation diminuent (Dietrich 2016, Thakkar 2017). La sévérité de ces anomalies semble corrélée au stade de la maladie hépatique, notamment selon la classification de Child-Pugh (tableau 1).

Paramètre clinico-biologique /point(s)	1	2	3
Bilirubine totale en $\mu\text{mol/L}$	< 35	35-50	> 50
Taux de Prothrombine en %	> 50	40-50	< 40
Albumine en g/L	> 35	28-35	< 28
Encéphalopathie	0	I-II	III-IV
Ascite	absente	modérée	réfractaire
Points / score de Child – Pugh			
5 à 6 = Child A	7 à 9 = Child B	10 15 = Child C	

Tableau 1. Score et classification de Child-Pugh

Plusieurs mécanismes expliquent ces altérations. D'une part, le flux sanguin hépatique est diminué en raison de l'hypertension portale. D'autre part, l'insuffisance hépatocellulaire altère l'expression des enzymes métaboliques par modification de la disponibilité des co-substrats enzymatiques. Enfin, il existe une diminution de la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques. Il faut noter que chez les patients ayant une cirrhose, la voie de conjugaison (phase II) est généralement mieux préservée que les réactions de fonctionnalisation (phase I). Ces modifications peuvent conduire à une augmentation importante des concentrations plasmatiques de certains médicaments. Des outils prédictifs comme le DDI Predictor <https://www.ddi-predictor.org/predictor/cirrhosis> montrent par exemple que certains traitements peuvent atteindre des concentrations jusqu'à 8 fois supérieures chez des patients Child Pugh C (figure 2).

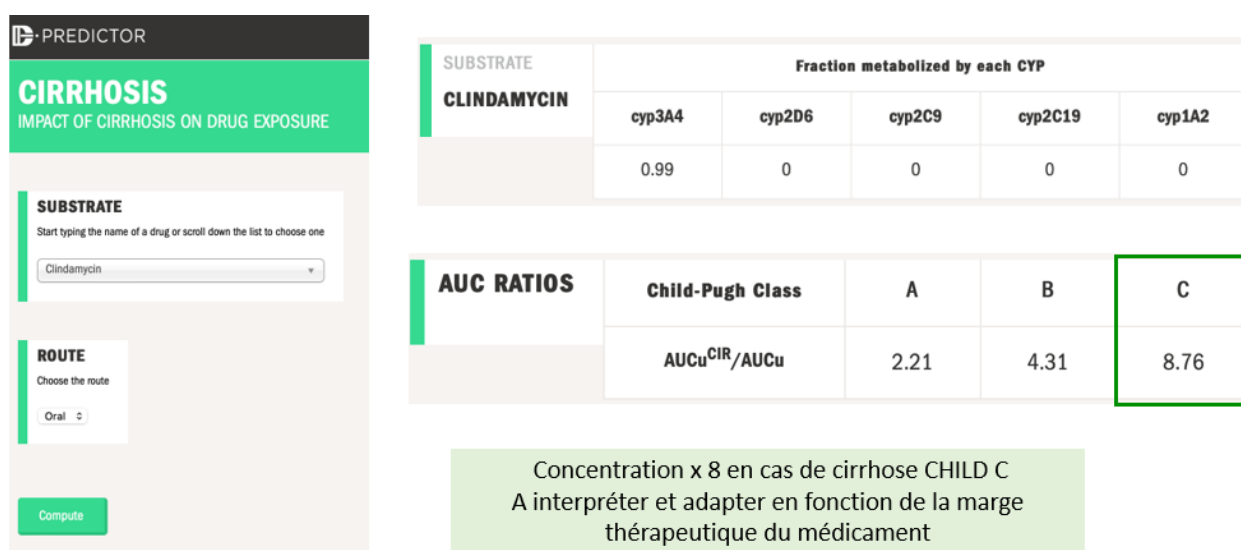


Figure 2. Exemple d'utilisation de DDI predictor pour la clindamycine

3. PSYCHOTROPES ET CIRRHOSE : UNE VIGILANCE INDISPENSABLE

Les psychotropes représentent une classe particulièrement sensible chez les patients cirrhotiques, car 1) beaucoup sont fortement métabolisés par le foie et 2) la sédation est un de leurs principaux effets indésirables.

3.1. Antidépresseurs

Les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), comme la sertraline, l'escitalopram ou la fluoxétine, ainsi que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), tels que la duloxétine ou la venlafaxine, nécessitent une adaptation posologique. D'autres molécules comme les antidépresseurs tricycliques, la mirtazapine ou le bupropion peuvent également poser problème. Les principaux risques sont les suivants : 1) accumulation du médicament ; 2) allongement de l'intervalle QT ; 3) la majoration des effets sédatifs ; 4) le risque d'encéphalopathie hépatique.

3.2. Antipsychotiques

Les antipsychotiques de première génération, comme l'halopéridol, et ceux de seconde génération, tels que l'aripiprazole, l'olanzapine, la rispéridone ou la quétiapine, sont également majoritairement métabolisés par le foie. Chez les patients cirrhotiques, il est donc recommandé : 1) d'utiliser les doses minimales efficaces ; 2) de procéder à une titration progressive ; 3) de surveiller l'état neurologique ; 4) de contrôler le risque cardiovasculaire et l'allongement du QT.

3.3. Anxiolytiques et hypnotiques

Les benzodiazépines exposent à un risque élevé d'encéphalopathie hépatique et de sédation, [LM1.1] particulièrement chez les patients Child B et C. Parmi elles, l'oxazépam est généralement privilégié car il est métabolisé principalement par conjugaison (phase II), voie mieux conservée en cas de cirrhose et que sa $\frac{1}{2}$ vie est plus courte. [LM2.1] Les autres anxiolytiques et hypnotiques, comme l'hydroxyzine, la buspirone ou les Z-drugs, doivent être utilisés avec prudence.

4. PRINCIPES GÉNÉRAUX DE PRESCRIPTION DES PSYCHOTROPES CHEZ LE PATIENT CIRRHOTIQUE

La prescription médicamenteuse chez un patient atteint de cirrhose doit toujours être réévaluée au regard de la fonction hépatique. Quelques principes pratiques peuvent guider la prise en charge.

4.1. Adapter les posologies

La réduction des doses initiales et l'allongement des intervalles d'administration sont souvent nécessaires, notamment chez les patients Child B et Child C.

4.2. Privilégier certains profils pharmacocinétiques

Il est donc préférable d'utiliser : 1) des médicaments faiblement liés aux protéines plasmatiques ; 2) des molécules métabolisées par la phase II ; 3) des traitements principalement éliminés par voie rénale, en l'absence d'insuffisance rénale (attention à l'insuffisance rénale aiguë secondaire possible aux diurétiques en cas d'ascite) ; 4) des médicaments à demi-vie courte.

4.3. Évaluer les interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont fréquentes chez les patients atteints de cirrhose, souvent polymédiqués. L'alcool lui-même agit comme inducteur enzymatique, notamment via le CYP2E1, ce qui peut modifier le métabolisme de plusieurs substances. L'utilisation de la fonctionnalité « analyse d'ordonnance » du Vidal® est une aide précieuse pour les prescripteurs (figure 3).

4.4. Tenir compte de la marge thérapeutique

Les médicaments à marge thérapeutique étroite nécessitent une surveillance renforcée, car une faible augmentation des concentrations plasmatiques peut entraîner une toxicité sévère.

Analyse d'ordonnance

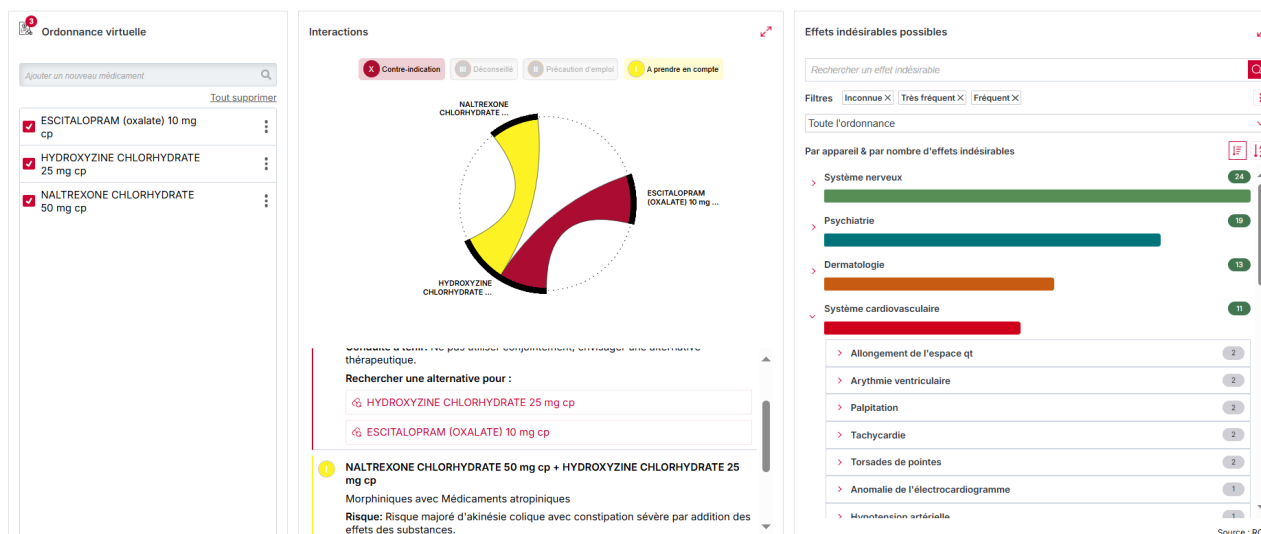


Figure 3: exemple d'analyse d'ordonnance. Analyse d'ordonnance - <https://www.vidal.fr/analyse-ordonnance.html> VIDAL 2026-05-21

5. LES TRAITEMENTS DU TROUBLE DE L'USAGE DE L'ALCOOL : DES BENEFICES PROBABLEMENT SOUS-ESTIMES

5.1. Apport de la littérature

Malgré les craintes d'hépatotoxicité, les traitements pharmacologiques du trouble de l'usage de l'alcool semblent apporter un bénéfice clinique important, y compris chez les patients atteints de maladie hépatique. Une étude (Nguyen 2026) portant sur 218 000 patients diagnostiqués entre 2017 et 2023 a comparé les patients traités par médicaments anti-craving à ceux n'en recevant pas. Les résultats montrent que les patients traités présentaient moins d'hospitalisations liées à l'alcool, une diminution des coûts médicaux avec un bénéfice encore plus marqué chez les patients ayant une maladie hépatique modérée à sévère. Chez ces patients, les économies atteignaient environ 27 000 dollars par patient avec une réduction de 9 % du risque d'hospitalisation. Ces données suggèrent que les MAUD restent largement sous-utilisées alors qu'ils pourraient améliorer significativement le pronostic des patients. D'autres études –essentiellement rétrospectives- (Avanceña 2021, Vannier, 2002, Alexandre, 2023, Rabiee, 2023)) mais aussi prospectives (Addolorato 2007) suggèrent fortement l'efficacité et la bonne tolérance des MAUD en cas de cirrhose. En cas de crainte, le site internet LiverTox® de la NCBI permet de vérifier les cas d'hépatotoxicité rapportés dans la littérature : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>.

5.2. Étude ADDICT-SAFE : sécurité hépatobiliaire des MAUD

L'étude ADDICT-SAFE, réalisée au CHU de Montpellier s'est intéressée à la sécurité hépatobiliaire des médicaments du trouble de l'usage de l'alcool à partir de la base nationale française de pharmacovigilance (données personnelles non encore publiées).

5.2.1. Objectif de l'étude

L'objectif était d'évaluer les effets indésirables hépatiques associés à cinq médicaments : l'acamprosate; le baclofène; le disulfirame; la naltrexone et le nalméfène.

5.2.2. Population étudiée

L'analyse portait sur les déclarations d'effets hépatobiliaires jusqu'au 10 décembre 2025. Parmi les caractéristiques principales : l'âge médian était de 48 ans ; 52,4 % étaient des hommes ; 8,9 % avaient une maladie chronique du foie.

5.2.3. Résultats principaux

L'étude retrouvait un signal global faible de disproportionnalité pour les MAUD comparativement à l'ensemble des autres médicaments. Cependant, après exclusion du disulfirame, aucun signal significatif n'était observé, y compris chez les patients cirrhotiques. Le baclofène présentait même un profil plutôt protecteur lorsqu'il était utilisé en addictologie par rapport à la neurologie.

5.2.4. Conclusion

Ces résultats sont rassurants et suggèrent que la crainte d'hépatotoxicité ne devrait pas constituer un frein systématique à la prescription des traitements du trouble de l'usage de l'alcool.

5. CONCLUSION

La cirrhose modifie profondément le métabolisme médicamenteux et impose une adaptation rigoureuse des prescriptions. Les psychotropes et les traitements addictologiques nécessitent une vigilance particulière en raison du risque d'accumulation, d'effets neurologiques et de toxicité cardiovasculaire. Néanmoins, une approche raisonnée permet d'utiliser ces traitements de manière sécurisée. Le choix de molécules adaptées, la réduction des posologies, la surveillance clinique et l'évaluation des interactions médicamenteuses sont essentiels. Enfin, les données récentes suggèrent que les traitements du trouble de l'usage de l'alcool sont probablement sous-prescrits chez les patients atteints de maladie hépatique chronique, alors même qu'ils pourraient réduire les hospitalisations et améliorer le pronostic global. La prise en charge médicamenteuse du patient cirrhotique doit donc reposer sur un équilibre entre prudence pharmacologique et maintien d'un accès aux traitements nécessaires.

Contribution des auteurs : Conceptualisation LM ; écriture de l'article, LM et CB ; relecture et correction de l'article, LM et CB.; supervision, LM.; Tous les auteurs ont contribué de manière significative à l'article. Tous les auteurs ont lu et accepté de publier cet article.

Sources de financements : aucune

Liens et/ou conflits d'intérêts : Camille Barrault : invitations congrès, conseil scientifique, intervenant symposium par les laboratoires Ethypharm et Zentiva.

6. REFERENCES

Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *The Lancet*, 370, 1915-1922) suggèrent fortement un bénéfice des MAUD en cas de maladie du foie liées à l'alcool.

AFEF Recommandations AFEF sur Diagnostic et prise en charge de l'encéphalopathie hépatique sur cirrhose - AFEF

Alexandre W, Muhammad H, Agbalajobi O, Zhang G, Gmelin T, Adejumo A, Noll A, Jonassaint NL, DiMartini A, Bataller R, Rogal SS. Alcohol treatment discussions and clinical outcomes among patients with alcohol-related cirrhosis. *BMC Gastroenterol*. 2023 Feb 2;23(1):29.

Almazroo OA, Miah MK, Venkataramanan R. Drug Metabolism in the Liver. *Clin Liver Dis*. 2017 Feb;21(1):1-20. doi: 10.1016/j.cld.2016.08.001. Epub 2016 Oct 15. PMID: 27842765.

Augustin G. L. Vannier, BA; Jessica E. S. Shay, MD, PhD; Vladislav Fomin, MD; Suraj J. Patel, MD, PhD; Esperance Schaefer, MD, MPH; Russell P. Goodman, MD, PhD; Jay Luther, MD. Incidence and Progression of Alcohol-Associated Liver Disease After Medical Therapy for Alcohol Use Disorder. *JAMA Network Open*. 2022;5(5)

Avanceña ALV, Miller N, Uttal SE, Hutton DW, Mellinger JL. Cost-effectiveness of alcohol use treatments in patients with alcohol-related cirrhosis. *J Hepatol*. 2021 Jun;74(6):1286-1294. doi: 10.1016/j.jhep.2020.12.004. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33326815; PMCID: PMC8177741.

Dietrich CG, Götze O, Geier A. Molecular changes in hepatic metabolism and transport in cirrhosis and their functional importance. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 7;22(1):72-88. doi: 10.3748/wjg.v22.i1.72. PMID: 26755861; PMCID: PMC4698509.

Nguyen CM, Blaney HL, Su J, Jiang S, Li Y, Li Y, Gawrieh S, Tu W, Liangpunsakul S. Real-world impact of AUD pharmacotherapy on healthcare utilization, cost, and cost-effectiveness in the United States. *Hepatology*. 2026 Feb 24. doi: 10.1097/HEP.0000000000001720.

Rabiee A, Mahmud N, Falker C, Garcia-Tsao G, Taddei T, Kaplan DE. Medications for alcohol use disorder improve survival in patients with hazardous drinking and alcohol-associated cirrhosis. *Hepatol Commun*. 2023 Mar 24;7(4):e0093. doi: 10.1097/HC9.000000000000093. PMID: 36972386; PMCID: PMC10043587.

Thakkar N, Slizgi JR, Brouwer KLR. Effect of Liver Disease on Hepatic Transporter Expression and Function. *J Pharm Sci*. 2017 Sep;106(9):2282-2294. doi: 10.1016/j.xphs.2017.04.053. Epub 2017 Apr 30. PMID: 28465155; PMCID: PMC5614511.