

Bêtabloquants et cirrhose : quand les commencer et quand les arrêter ?

Objectifs pédagogiques

- Savoir poser l'indication d'un traitement par bêtabloquant au cours de la cirrhose
- Évaluer l'efficacité et la tolérance de ce traitement
- Connaître la place des ligatures prophylactiques de varices œsophagiennes par rapport aux bêtabloquants dans la prévention primaire
- Comment arrêter un traitement par bêtabloquant (situations à risque)

Abréviations

GPH : gradient de pression hépatique
 HTA : hypertension artérielle
 HTP : hypertension portale
 ILA : infection du liquide d'ascite
 TIPS : shunt transjugulaire intrahépatique porto-systémique
 VO : varice œsophagienne

Introduction

La 1^{re} conférence de consensus sur l'hypertension portale (HTP) a eu lieu en France en 1999, elle a été actualisée par une 2^e conférence en 2003 [1]. Depuis, de nombreuses recommandations nationales et quelques-unes spécifiques (par ex. en pédiatrie) ont été émises.

Parallèlement, des recommandations internationales ont été régulièrement actualisées soit par des sociétés savantes (AASLD, APASL) soit par des groupes internationaux dont le plus important est celui de Baveno. Les

recommandations de Baveno V sont la référence de base actuelle [2].

Si l'on considère les métaanalyses « bêtabloquants et HTP », on en relève 27 de 1990 à 2012 avec un regain depuis 2007 : 13 métaanalyses dans les 5 dernières années (Tableau I).

L'efficacité des bêtabloquants non sélectifs ou de la ligature élastique n'est plus à démontrer en prévention primaire et secondaire de l'hémorragie par HTP. Pourtant, la prescription des bêtabloquants semble toujours parfaite selon une enquête américaine récente [3].

Les questions actuelles sont :

- la place respective des bêtabloquants et de la ligature élastique ;
- l'intérêt de leur association ;
- l'intérêt d'autre association comme bêtabloquants + dérivés nitrés ;
- d'autres indications des bêtabloquants comme la prévention de l'infection du liquide d'ascite (ILA) ; et une amélioration de la mortalité indépendante de l'hémorragie ;
- la tolérance des bêtabloquants dans certaines situations comme l'ascite réfractaire.

N'est abordée ici que l'HTP liée à la cirrhose chez l'adulte.

Indications

Indications spécifiques de l'HTP

Les indications des bêtabloquants spécifiques à l'HTP sont basées sur les recommandations et les métaanalyses.

Paul Calès

Elles dépendent du type de prévention et de lésion. L'indication de base concerne la rupture de varice œsophagienne (VO).

Selon le type de prévention

Prévention pré-primaire

C'est la prévention de l'apparition de (grosses) VO (Fig. 1). Les recommandations Baveno V sont les suivantes :

« Il n'y a pas d'indication, actuellement, d'utiliser les bêtabloquants pour prévenir la formation des varices. »

Prévention primaire

C'est la prévention de la première hémorragie (Fig. 1).

- Patients avec petites varices

Les recommandations Baveno V sont les suivantes :

« Les patients avec petites varices et des zébrures rouges ou de la classe C de Child ont un risque accru d'hémorragie et devraient être traités par des bêtabloquants non sélectifs. *Cet item est une nouveauté.*

Les patients avec petites varices, sans signe de risque accru, peuvent être traités par bêtabloquants non sélectifs pour prévenir la progression des varices et l'hémorragie. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ce bénéfice. » *Cet item est une nouveauté.*

Commentaire : les petites varices avec des zébrures rouges sont exceptionnelles. C'est une prescription hors AMM.

■ P. Calès (✉) Service d'hépatogastroentérologie, CHU, 49933 Angers Cedex 09 Et Laboratoire HIFIH, UPRES 3859, SFR 4208, Faculté de Médecine, Université LUNAM, 49045 Angers Cedex 01, France
E-mail : paul.cales@univ-angers.fr

Tableau I. Métaanalyses publiées dans les 5 dernières années sur les bêtabloquants dans l'HTP

	Année	Auteur	n études	Patients (n)	Décès	Décès hémorragie	Hémorragie digestive	Rupture varice
Prévention primaire :								
LE vs BB	2012	Gluud [21]	19	773/731	RR 1,09 NS	RR 0,85 NS	RR 0,69 DS	RR 0,67 DS
BB vs LE	2012	Funakoshi [20]	19	1 483	NS	NS	OR 2,06 p < 0,0001	-
LE vs BB	2011	Li [52]	12	1 023	RR 1,06 NS	RR 0,66 NS	RR 0,79 NS	RR 0,72 ~ DS
LE vs BB	2007	Tripathi [53]	9	734	RR 1,09 NS	RR 0,71 NS		RR 0,63 DS
DN vs autre ^a	2010	Gluud [23]	10		NS		NS	
Prévention secondaire :								
BB+LE vs BB	2012	Ko [54]	4	409	RR 1,212 NS		RR 0,78 NS	RR 0,603 p = 0,001
BB+LE vs seul	2012	Thiele [55]	9	442 vs 513	RR 0,89 NS	RR 0,52 DS	RR 0,68 DS	DS
LE vs BB + DN	2011	Li [52]	6	687	RR 1,25 DS	RR 1,16 NS	RR 0,95 NS	RR 0,89 NS
Endoscopie vs BB + endoscopie	2010	Funakoshi [56]	14 SE 3 LE		OR 1,83 DS		OR 2,20 DS	
BB+DN vs endoscopie	2010	Gluud [23]	17		RR 0,73 DS		NS	
Pharmacologie vs endoscopie	2009	Ravipati [24]	25	2 159	RR 0,997 p = 0,978	RR 1,171 p = 0,39	RR 1,067 p = 0,546	RR 1,143 p = 0,476
Pharmaco + endo vs endo	2009	Ravipati [24]			RR 0,787 p = 0,405	RR 0,786 p = 0,405	RR 0,623 p < 0,001	RR 0,601 p < 0,001
BB+DN vs LE	2009	Ding [26]	4		RR 0,81 p = 0,15	RR 0,76 p = 0,40		RR 0,79 p = 0,05
BB + endoscopie vs BB ou endoscopie seule	2008	Gonzalez [25]	23	1 860	RR : 0,78 (endo) 0,70 (BB) NS		RR : 0,68 (endo) 0,71 (BB) DS	

BB : bêtabloquant, LE : ligature élastique, SE : sclérothérapie endoscopique, DN : dérivé nitré, DS : différence significative, NS : non significatif, RR : risque relatif, OR : odds ratio

^a DN vs placebo ou BB et DN + BB vs BB ou DN + BB vs endoscopie

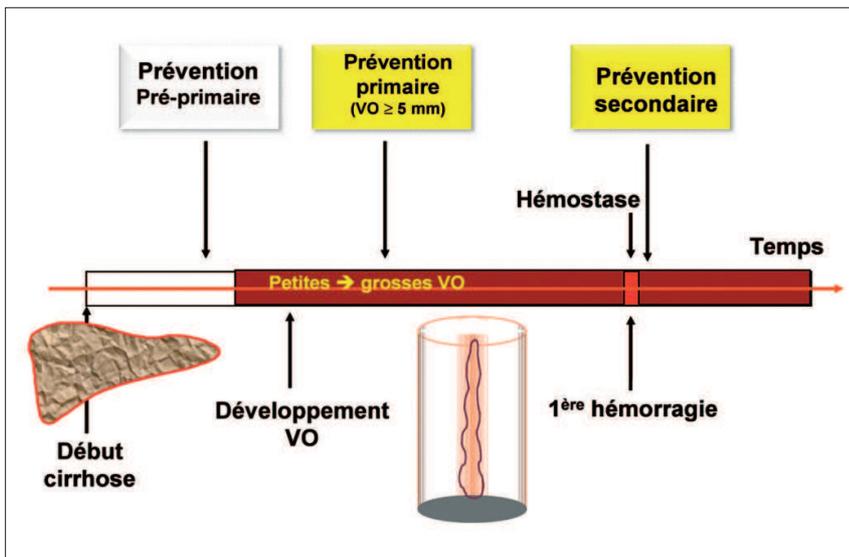


Figure 1. Différents types de prévention au cours de l'HTP

- Patients avec varices de taille moyenne ou grande

Les recommandations Baveno V sont les suivantes :

« Les bêtabloquants non sélectifs ou la ligature élastique des varices sont recommandés pour la prévention de la première hémorragie par rupture de varices moyennes ou grandes. *Cet item est une nouveauté.* Le choix du traitement devrait être basé sur l'expertise et les ressources locales, la préférence et les caractéristiques du patient, les effets secondaires et les contre-indications. Le carvedilol est une alternative prometteuse qui nécessite des études complémentaires. *Cet item est une nouveauté.* »

Le traitement par shunt, la sclérothérapie endoscopique et le mononitrate d'isosorbide *seuls* ne devraient pas être utilisés en prévention de la première rupture de varices. Il n'y a pas assez de données pour recommander l'utilisation des bêta-bloquants non sélectifs en combinaison avec le 5 mono-nitrate d'isosorbide, la spironolactone ou la ligature élastique pour la prévention primaire. *Cet item est une nouveauté.*

Commentaire : la réelle nouveauté est la possibilité de faire de la ligature élastique en prévention primaire. Ceci est discuté plus loin. La stratégie globale de la prévention primaire est présentée dans la Figure 2.

Prévention secondaire

C'est la prévention de la récurrence hémorragique (Fig. 1).

- Période où débuter la prévention secondaire

Les recommandations Baveno V sont les suivantes :

« La prévention secondaire devrait débuter dès que possible à partir du 6^e jour après l'épisode de rupture variqueuse. La date du début de la prévention secondaire devrait être documentée. »

- Patients avec cirrhose

Les recommandations Baveno V sont les suivantes :

« La combinaison d'un β-bloquant et de la ligature élastique est le traitement préféré, car il résulte en une moindre récurrence, comparé à l'un des deux traitements seuls. *Cet item est une nouveauté.*

La réponse hémodynamique au traitement pharmacologique fournit une information sur le risque de récurrence hémorragique et la survie. L'addition de mononitrate d'isosorbide aux β-bloquants peut améliorer l'efficacité du traitement chez les non-répondeurs hémodynamiques. » *Cet item est une nouveauté.*

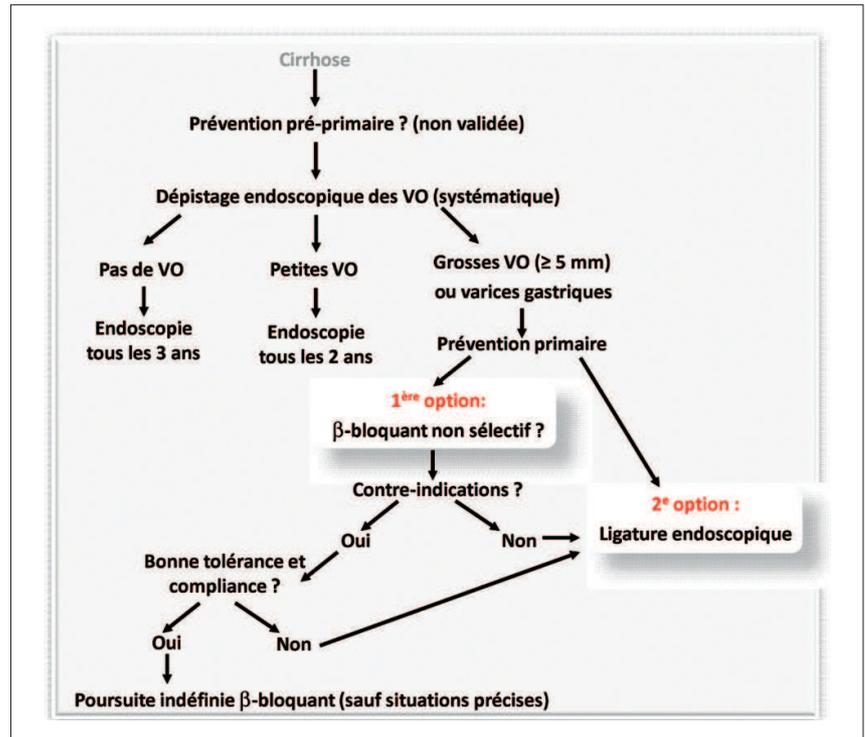


Figure 2. Stratégie de la prévention primaire de l'HTP. La fréquence de l'endoscopie peut être adaptée en fonction de la fonction hépatique

- Cas particuliers

– Patients cirrhotiques qui ne peuvent ou ne souhaitent pas être traités par LE

Les recommandations Baveno V sont les suivantes :

Les β-bloquants avec le mononitrate d'isosorbide est l'option préférée. *Cet item est une nouveauté.*

– Patients cirrhotiques qui ont une contre-indication ou une intolérance aux β-bloquants

Les recommandations Baveno V sont les suivantes :

La ligature élastique est le traitement préféré.

– Patients chez lesquels les β-bloquants sont contre-indiqués ou inefficaces et qui ne peuvent pas être managés par les traitements non-dérivatis

Les recommandations Baveno V sont les suivantes :

Le shunt transjugulaire intrahépatique porto-systémique (TIPS) ou le shunt chirurgical devraient être envisagés.

Selon le type de lésion

Varices œsophagiennes

Toutes les recommandations précédentes concernent les VO qui sont bien documentées par de nombreuses études randomisées ou métaanalyses ce qui n'est pas souvent le cas pour les autres sources d'hémorragie liées à l'HTP.

Varices gastriques

Les recommandations Baveno V sont les suivantes :

- La prévention primaire repose sur une recommandation tenue :

« En dépit de l'absence de données spécifiques d'études prophylactiques, les patients avec varices gastriques peuvent être traités par bêta-bloquants non sélectifs. »

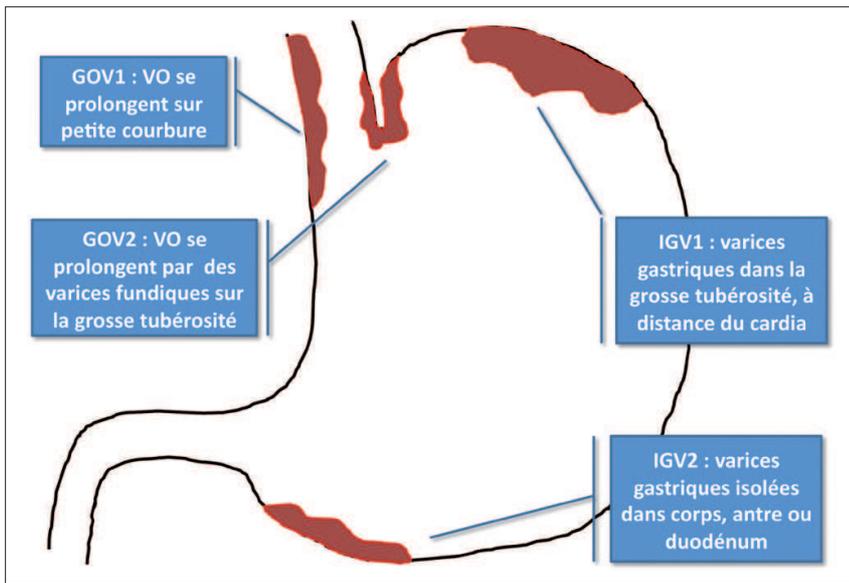


Figure 3. Différents types de varices gastriques

Commentaires : depuis a été publiée une étude randomisée montrant que la colle biologique (cyanoacrylate) était plus efficace que les beta-bloquants non sélectifs en prévention primaire des varices gastriques [4].

- La *prévention secondaire* dépend du type de varices (Fig. 3) :
 - *Patients qui ont saigné de varices gastriques isolées de type I (IVG1) ou de varices gastro-œsophagiennes de type II (GOV2) :*

Le N-butyl-cyanoacrylate ou le TIPS sont recommandés.

- *Patients qui ont saigné de varices gastro-œsophagiennes de type I (GOV1) :*

Ces patients peuvent être traités par colle biologique, ligature élastique des varices œsophagiennes ou bêta-bloquants.

Commentaires : il est surprenant de voir que pour une hémorragie par GOV1, certes moins fréquente mais tout aussi grave que celle des VO, il soit recommandé des bêtabloquants non sélectifs ou ligature élastique et non les deux comme pour les VO. Par contre, il a été récemment montré que

l'adjonction de bêtabloquants non sélectifs à la colle biologique n'apportait pas de bénéfice [5]. De même, une autre étude récente a suggéré la supériorité de la colle sur les bêtabloquants non sélectifs en terme de récurrence hémorragique et de mortalité [6] par la même équipe qu'en prévention primaire.

Gastropathie d'HTP

- Prévention primaire : pas de recommandation Baveno V ce qui est justifié vu la faible gravité et prévalence de ce type de saignement.
- Prévention secondaire : les recommandations Baveno V sont les suivantes :

Les bêtabloquants devraient être utilisés pour la prévention de la récurrence hémorragique.

Commentaires : avant d'attribuer un saignement à une gastropathie, il faut s'assurer de ne pas négliger une autre source telle que des varices mal visualisées dans un contexte d'urgence. Dans le cas de la confirmation ultérieure de varice (en particulier fundiques), l'attitude minimale sera de considérer leur prévention primaire par bêtabloquants non sélectifs.

Ectasies vasculaires antrales

Aucune recommandation Baveno V ! Le traitement doit être endoscopique [7]. Le traitement n'est pas celui de l'hyperpression portale car un traitement par bêtabloquants non sélectifs est au mieux inefficace alors qu'un traitement dérivatif pourrait être pire car aggravant les ectasies.

Ascite

Aucune recommandation Baveno V ! Ceci est dû au fait que ce groupe laisse les recommandations au club international de l'ascite et crée un vide. En effet, plusieurs études randomisées ont suggéré un effet favorable des bêtabloquants non sélectifs en prévention primaire de l'ascite [8].

Indications non spécifiques de l'HTP

Les bêtabloquants non sélectifs ont des indications très fréquentes en dehors de l'HTP, en premier lieu l'hypertension artérielle (HTA). Il a été montré que les bêtabloquants non sélectifs, comme le propranolol, étaient aussi capables de traiter l'HTA au cours de la cirrhose [9]. Cependant, on peut se demander si en pareil cas, il ne serait pas plus intéressant de prescrire un bêtabloquant non sélectif plus puissant, d'un point de vue hémodynamique, comme le carvedilol [10]. C'est d'autant plus intéressant que le carvedilol pourrait avoir un effet anti-fibrosant notamment hépatique [11] et qu'il a été suggéré que les hépatopathies avec HTA pourraient avoir plus de fibrose hépatique qu'en l'absence d'HTA [12].

Modalités

Propranolol

C'est le bêtabloquant non sélectif chef de file dans l'HTP. C'est donc celui qui bénéficie le plus d'études. La pharmacologie au cours de la cirrhose est mal connue pourtant elle a été bien étudiée [13]. On peut prescrire d'emblée 160 mg/j de la forme retard (ou 80 mg/j si on dispose de cette forme) sauf si l'on craint une mauvaise tolé-

rance (Tableau III). Classiquement, l'objectif est de réduire la fréquence cardiaque de 25 %. En réalité, la diminution moyenne dans les études est de 22 %. L'objectif est d'obtenir une fréquence cardiaque entre 50 et 60/min. Cela doit être plus considéré comme un marqueur de complaisance puisque l'on ne recherche pas de dose minimale efficace. En effet, le seuil toxique du propranolol est situé à plus de 400 mg/j. D'autre part, quelques études ont suggéré qu'une dose élevée était un gage de meilleure efficacité tant en prévention primaire [14] qu'en prévention secondaire [15].

Nadolol

Il a été évalué dans plusieurs études randomisées. La posologie moyenne est de 60 mg/j (échelle : 20-160). On peut commencer à 20 mg/j et augmenter par palier de 20 mg/j tous les 3 jours si la tolérance est bonne, la fréquence cardiaque > 50 /min et la pression artérielle systolique > 90 mm Hg [10]. Il peut être utilisé en cas d'effets indésirables neurologiques centraux attribués au propranolol car le nadolol, peu liposoluble, franchit peu la barrière hémato-méningée. C'est une prescription hors AMM.

Carvedilol

Ce bêtabloquant non sélectif est particulier car il possède aussi une faible

Tableau II. Recommandations pour la prévention de l'hémorragie de l'HTP

Progression des varices œsophagiennes				
Taille (Ø mm)		Hémorragie		
< 5	≥ 5	1 ^{re}	2 ^e	3 ^e
HTP	Préprimaire	Primaire	Secondaire	Tertiaire
Rien	Rien	BB ou LE	BB et LE	TIPS

BB : bêtabloquant, LE : ligature élastique, TIPS : shunt transjugulaire intrahépatique porto-systémique

activité anti-alpha 1 adrénergique. Son effet sur la pression portale est supérieur à celui du propranolol mais ceci se fait aux dépens aussi d'un effet plus prononcé sur la pression artérielle. C'est pourquoi, il ne devrait être prescrit chez un malade Child C que sous certaines conditions (Tableau III). Dans une étude randomisée, il s'est avéré supérieur à la ligature élastique en prévention primaire [16] mais on manque de validation ; c'est pourquoi il n'a pas été retenu dans les indications des recommandations Baveno V. Il y a deux situations où il peut être utilisé : soit en 1^{re} ligne en cas d'HTA, soit en 2^e ligne en cas de non réponse hémodynamique au propranolol ou nadolol [10]. À noter un possible effet anti-fibrosant hépatique [11]. C'est une prescription hors AMM.

Associations

L'association bêtabloquants non sélectifs et dérivés nitrés augmente l'efficacité hémodynamique de chacun. Cependant le carvedilol pourrait avoir

une meilleure efficacité hémodynamique que cette association [17].

Dans la vraie vie, les bêtabloquants non sélectifs sont parfois associés à des médicaments diminuant la pression porte : diurétiques, sartans (ARA2)... Il faut donc en tenir compte.

Efficacité et tolérance

Efficacité

Résultats

Les résultats des métaanalyses sont présentés dans le Tableau I et résumés ci-dessous.

Prévention primaire

- Bêtabloquants seuls

Les bêtabloquants non sélectifs diminuent significativement l'incidence de la première hémorragie. L'effet sur la mortalité est plus marqué en prévention secondaire [18] qu'en prévention primaire [19].

Tableau III. Médicaments utilisés pour la prévention de l'hémorragie de l'HTP. À noter que seul le propranolol a une AMM en France

Molécule	Dose usuelle (mg/j)	Notes
Bêtabloquant non sélectif :		On peut commencer à 20 (nadolol) ou 40 (propranolol) mg/j et augmenter par palier de 20 (nadolol) ou 40 (propranolol) tous les 3 à 5 jours si la tolérance est bonne et la fréquence cardiaque > 50/min et la pression artérielle systolique > 90 mmHg
Propranolol [13, 57]	80-160	Dose maxi : 320 mg/j Préférer la forme retard : 160 mg/j Forme standard : 1 à 2 prise(s)/j
Nadolol [10, 57]	60-80	Dose maxi : 160 mg/j 1 prise/j
Carvedilol [10]	Child A : 12,5 × 2 Child B-C : 12,5 × 1 ou 6,25 × 2	Conseillé chez les patients avec une HTA ou non répondeurs au propranolol. Prudence en cas d'ascite ou chez les Child C.
Dérivé nitré :		
Mononitrate d'isosorbide [23]	20 × 1 à 20 × 2	On peut commencer à 20 mg/j. Dose maxi : 80 mg/j. En association au bêtabloquant non sélectif ; il est alors débuté après avoir atteint la dose de maintenance du bêtabloquant. Prudence en cas d'ascite ou chez les Child C.

- Bêtabloquants *vs* ligature élastique

Les métaanalyses ou revues systématiques les plus récentes montrent une diminution significative de l'incidence des hémorragies digestives globales ou dues aux varices avec la ligature élastique mais sans différence sur la mortalité globale ou par hémorragie [20, 21]. Ceci peut faire suggérer un effet des bêtabloquants indépendant de ses effets sur l'hémorragie [21].

- Bêtabloquants + ligature élastique

Il n'y a pas assez de données pour produire une métaanalyse. Rappelons que cette association n'est pas recommandée en prévention primaire ce d'autant que l'incidence des effets secondaires serait augmentée [22].

- Rôle des dérivés nitrés

Le mononitrate d'isosorbide utilisé seul ou en association avec les bêtabloquants ne semble pas réduire le taux d'hémorragie en prévention primaire [23].

Prévention secondaire

- Bêtabloquants seuls

Les bêtabloquants non sélectifs diminuent significativement l'incidence de la récurrence hémorragique et la mortalité globale [18].

- Bêtabloquants + ligature élastique

L'association traitement pharmacologique et traitement endoscopique ne réduit pas significativement la mortalité globale ou liée à l'hémorragie [24]. Par contre, l'association réduit significativement l'incidence de l'hémorragie, soit globale, soit liée aux varices par rapport à l'un des deux traitements seuls [24, 25].

- Rôle des dérivés nitrés

Comparé au traitement endoscopique, le mononitrate d'isosorbide utilisé seul ou en association avec les bêtabloquants ne semble pas réduire le taux d'hémorragie en prévention secondaire [23]. Par contre, il semble réduire significativement la mortalité [23]. Comparée à la ligature élastique, l'association bêtabloquants + mononi-

trate d'isosorbide semble aussi efficace sur la récurrence de la rupture de varice que la ligature élastique [26]. Ces constatations soulèvent la question de l'évaluation de la trithérapie ligature élastique + bêtabloquants non sélectifs + dérivés nitrés.

Ascite

Une métaanalyse suggère que le propranolol réduit significativement l'incidence de l'ILA, indépendamment de la réponse hémodynamique [27]. Curieusement, il ne semble exister aucune métaanalyse sur l'incidence de l'ascite alors qu'une réduction significative a été observée dans plusieurs études randomisées [8]. Une étude récente non randomisée a suggéré une diminution significative de l'incidence de l'ascite simple, de l'ascite réfractaire et du syndrome hépato-rénal chez les répondeurs en prévention primaire [28].

Varices gastriques

Il n'y a pas de métaanalyse mais quelques études randomisées isolées sont disponibles. Cependant, ayant été réalisées dans un seul et même pays, elles doivent être confirmées dans d'autres pays.

Évaluation

Gradient de pression

- Avis académique

Les recommandations Baveno V en prévention du 1^{er} épisode hémorragique sont les suivantes :

Dans les centres où les ressources adéquates et l'expertise sont disponibles, la mesure du gradient de pression hépatique (GPH) devrait être utilisée en routine dans des indications pronostiques et thérapeutiques.

Une diminution du GPH d'au moins 20 % par rapport à l'état basal ou à ≤ 12 mmHg après traitement chronique par bêtabloquants non sélectifs est cliniquement pertinente dans le contexte de la prévention primaire.

La réponse aiguë du GPH à l'administration intraveineuse de propranolol peut être utilisée pour identifier les répondeurs aux bêtabloquants, spécifiquement une diminution du GPH de 10 % ou à ≤ 12 mmHg peut être pertinente dans ce contexte.

L'intérêt de la réponse aiguë a été observé en prévention primaire [29] et secondaire [30] et semble avoir été confirmé [31]. Toutefois, la question n'est pas aussi simple puisqu'il a été montré récemment que le maintien de la réponse à long terme n'était observé que chez les cirrhotiques alcooliques qui demeureraient abstinentes [32]. De même l'aggravation de la fonction hépatique durant le suivi s'accompagnait d'une aggravation de la pression portale [33].

- Vraie vie

La place de l'évaluation de la réponse hémodynamique est discutée parmi les experts. De plus, bien que suggéré par une étude non randomisée [34], l'intérêt d'un traitement combiné du type bêtabloquants + dérivés nitrés n'est pas démontré chez les non répondeurs par une étude randomisée. En outre, il n'est pas certain que les non répondeurs aux bêtabloquants soient répondeurs à la ligature élastique [35-37]. Enfin, une métaanalyse suggère que l'association bêtabloquants + dérivés nitrés diminuerait la mortalité sans diminuer la récurrence hémorragique en prévention secondaire par rapport à la ligature élastique [23]. Dans ces conditions, on peut se demander s'il ne serait pas plus pertinent de faire une bithérapie pharmacologique chez tous sans passer par une évaluation hémodynamique. Cependant, ceci nécessiterait de démontrer la supériorité de la trithérapie bêtabloquants + ligature élastique + dérivés nitrés *vs* la bithérapie bêtabloquants + ligature élastique.

Il semble important de donner une dose adéquate de bêtabloquants, ce que ne permet pas l'évaluation hémodynamique. À cet égard, l'éducation thérapeutique par des infirmières permettrait de mieux atteindre cet objec-

tif tout en diminuant le taux de sevrage en bêtabloquants [38] dont on connaît les effets délétères au cours de l'HTP [39].

Surveillance pratique

La mesure de la fréquence cardiaque de repos est un objectif minimaliste qui sert plus à mesurer la compliance. Ce n'est pas un test de bêtablocage satisfaisant à la différence de la fréquence cardiaque d'effort [13].

Un cirrhotique traité par bêtabloquants non sélectifs doit avoir à chaque consultation de suivi protocolaire, tel que défini par la HAS, une attention particulière sur les mesures suivantes : fréquence cardiaque de repos, pression artérielle, fonction hépatique (Child-Pugh) et rénale (créatininémie), et glycémie ainsi que le degré d'ascite.

Il n'y a pas de place directe des tests non invasifs, en particulier le Fibroscan, pour évaluer l'HTP et la réponse hémodynamique [40]. Par contre, se posera la pérennité du traitement préventif si un examen invasif ou non invasif montre une réversion de la cirrhose ; voir plus loin.

Tolérance

Les effets secondaires non spécifiques des bêtabloquants non sélectifs ne sont pas abordés ici.

Mortalité

En prévention primaire, les bêtabloquants entraînent significativement plus souvent des effets indésirables sévères que la ligature élastique mais cette dernière donne plus souvent des effets indésirables responsables de décès [20].

Les bêtabloquants non sélectifs améliorent la mortalité de façon globale mais ce pourrait être le contraire dans certaines situations. Une première métaanalyse avait jeté un doute sur l'effet des bêtabloquants non sélectifs sur la mortalité chez les patients avec ascite ou avec fonction hépatique dégradée [41] mais cela était controversé [42].

Une étude récente contrôlée, mais non randomisée, a montré une surmortalité chez les cirrhotiques avec ascite réfractaire traités par propranolol [43]. Plusieurs hypothèses ont été avancées (majoration de la dysfonction post-paracentèse, aggravation de la cardiomyopathie cirrhotique, sélection de non répondeurs). Il sera difficile de réaliser une étude randomisée mais il est nécessaire d'avoir d'autres données. En attendant, il faut raisonner au cas par cas et se poser la question de la poursuite des bêtabloquants dans les circonstances suivantes : aggravation de la fonction hépatique avec ascite réfractaire, sepsis et syndrome hépatorenal. Bien entendu, cette situation sera anticipée par une mesure de la pression artérielle systolique et un seuil de 90 mmHg doit être préservé.

Hémorragie digestive

Un taux de 5 % de collapsus imputable aux bêtabloquants non sélectifs au cours des hémorragies digestives a été noté dans les études randomisées [44].

Hypertension porto-pulmonaire

Les bêtabloquants non sélectifs sont contre-indiqués dans l'hypertension porto-pulmonaire [45].

Cœur

Les effets des bêtabloquants non sélectifs n'ont pas été évalués sur la cardiomyopathie cirrhotique mais on suspecte qu'ils soient délétères (voir plus loin). Par contre, ils raccourcissent l'intervalle QT seulement chez les cirrhotiques qui avaient un allongement préalable [46].

Place de la ligature en prévention primaire

Ligature seule

C'est une nouvelle possibilité selon Baveno V. Le choix peut se faire en 2 étapes :

- Le choix du traitement devrait être basé sur l'expertise et les ressources

locales, la préférence et les caractéristiques du patient, les effets secondaires et les contre-indications.

- S'il n'y a pas d'argument pour l'un des deux traitements, l'auteur suggère de commencer par un bêtabloquant non sélectif sur les arguments suivants :

- Moins d'effets indésirables graves [20].
- Effet possible sur d'autres cibles : ascite, infection du liquide d'ascite.
- Le rapport coût efficacité n'est pas très différent entre les 2 traitements [47].

Ceci après avoir exposé les 2 traitements et demandé la préférence du patient qui peut diverger de celle du praticien [48].

Association ?

Il n'y a pas assez de données pour recommander l'utilisation de combinaison en prévention primaire. La seule étude randomisée était même en défaveur [22].

Arrêt des bêtabloquants

Cas général

On peut envisager plusieurs situations selon le motif :

- Inefficacité avec hémorragie
 - En prévention primaire, cela conduit à la reprise du bêtabloquant au 6^e jour en association avec la ligature élastique dans le cadre de la prévention secondaire.
 - En prévention secondaire, cela conduit à discuter une alternative thérapeutique ce d'autant que les non répondeurs aux bêtabloquants semblent être aussi des non répondeurs à la ligature élastique [37].
 - Dans tous les cas, il faut s'assurer que les bêtabloquants étaient prescrits de façon adéquate :
 - dose suffisante,
 - compliance suffisante.

– Arrêt pour un autre motif valable. Ce peut être un effet secondaire sérieux.

- En prévention primaire, ceci implique une conversion vers la ligature élastique.
- En prévention secondaire, le bêtabloquant pourrait être remplacé par une autre molécule : dérivés nitrés à type de mononitrate d'isosorbide.

– Autres circonstances :

On pourrait être tenté d'arrêter le traitement de l'HTP en raison de la stabilité de la cirrhose après quelques années. Rappelons qu'il n'est pas recommandé d'effectuer une surveillance endoscopique pour des VO traitées par bêtabloquant seul. Cependant, il n'est pas recommandé d'arrêter les bêtabloquants. Ceci n'est pas précisé dans Baveno V. Toutefois, une étude randomisée en prévention primaire a montré que si l'on arrête les bêtabloquants après une assez longue période, on augmentait significativement la mortalité sans modification de l'incidence de l'hémorragie digestive [49]. Ceci est un autre argument pour un effet bénéfique des bêtabloquants non lié à l'hémorragie digestive.

Cependant la question va se poser de plus en plus lorsque la guérison de la cause est constatée, en particulier dans les hépatites virales. Ceci sera d'autant plus vrai que l'on aura constaté une réversion de la cirrhose. On sait que la réversion de la cirrhose, après une guérison du VHC, ne semble plus induire de risque résiduel de complication hépatique à l'exception du carcinome hépatocellulaire. En attendant des études contrôlées, il n'est pas possible de formuler de recommandation sur l'arrêt de bêtabloquants dans un tel cas. Ceci peut être discuté dans des cas particuliers. C'est évidemment le cas en matière de greffe de foie.

Rappelons enfin que l'arrêt non justifié des bêtabloquants peut être responsable d'un phénomène de rebond avec hémorragie [39].

Situations particulières

Hémorragie digestive

Il faut arrêter les bêtabloquants non sélectifs dès sa survenue et les reprendre en règle générale au 6^e jour.

Hypotension artérielle

En cas de pression artérielle systolique < 90 mmHg, il faut réduire la dose ou envisager une conversion vers la ligature élastique seule.

Ascite réfractaire

Comme discuté ailleurs, il faut envisager une conversion vers la ligature élastique seule.

Diabète

L'insulino-résistance ne modifie pas la réponse aux bêtabloquants non sélectifs [50]. Le diabète n'est pas une contre-indication aux bêtabloquants non sélectifs. Par contre, ils peuvent retarder la prise en charge d'une hypoglycémie par masquage adrénergique.

Divers

L'hypertension porto-pulmonaire doit faire envisager l'arrêt d'un bêtabloquant non sélectif [45].

Substitution des bêtabloquants

Si l'arrêt des bêtabloquants a été décidé et que le traitement de l'HTP est nécessaire, la solution dépend du contexte.

Il y a 4 circonstances de substitution :

- contre-indication,
- intolérance,
- non réponse hémodynamique,
- non réponse clinique (échec).

Dans les 2 premiers cas, une étude en prévention primaire avait suggéré que la ligature élastique n'était pas une bonne alternative [35] mais ceci a été infirmé [36].

Dans le cas de non réponse hémodynamique en prévention primaire, la même étude a conclu à l'intérêt de la ligature élastique [36].

Par contre, dans le cas de non réponse clinique (échec), l'adjonction de ligature élastique aux bêtabloquants non sélectifs ne semble pas une solution valable [37]. Une solution alternative sera donc à envisager.

Conclusion

Les bêtabloquants sont efficaces pour prévenir la 1^{re} hémorragie par rupture de VO ; ils sont en compétition avec la ligature élastique (Tableau II). Concernant la prévention de la récidive, ils sont conseillés en association avec la ligature élastique (Tableau II). Mais il persiste des zones d'ombre : en cas de prévention secondaire après un échec de prévention primaire par bêtabloquants non sélectifs, ont-ils un intérêt en plus de la ligature élastique, ou faut-il associer un dérivé nitré, envisager un bêtabloquant non sélectif particulier comme le carvedidol ou une solution alternative ?

Concernant la mortalité, les bêtabloquants non sélectifs ont un intérêt qui dépasse la seule prévention de l'hémorragie car il y a des effets bénéfiques non hémodynamiques. Ainsi selon une hypothèse récente [51], il y aurait 3 périodes pour les bêtabloquants non sélectifs au cours de la cirrhose :

- cirrhose *précoce* sans effet sur la mortalité ;
- cirrhose *intermédiaire* (compensée ou complication sans sévérité) où les bêtabloquants non sélectifs améliorent la mortalité par une réduction du risque hémorragique et de la translocation bactérienne ;
- cirrhose *terminale* où les bêtabloquants non sélectifs réduiraient la survie par un impact négatif sur la fonction cardiaque (Fig. 4).

Il reste donc à trouver les moyens de déterminer les 2 seuils de prescription (début et arrêt) des bêtabloquants non sélectifs au cours de la cirrhose et les solutions alternatives en cas d'arrêt.

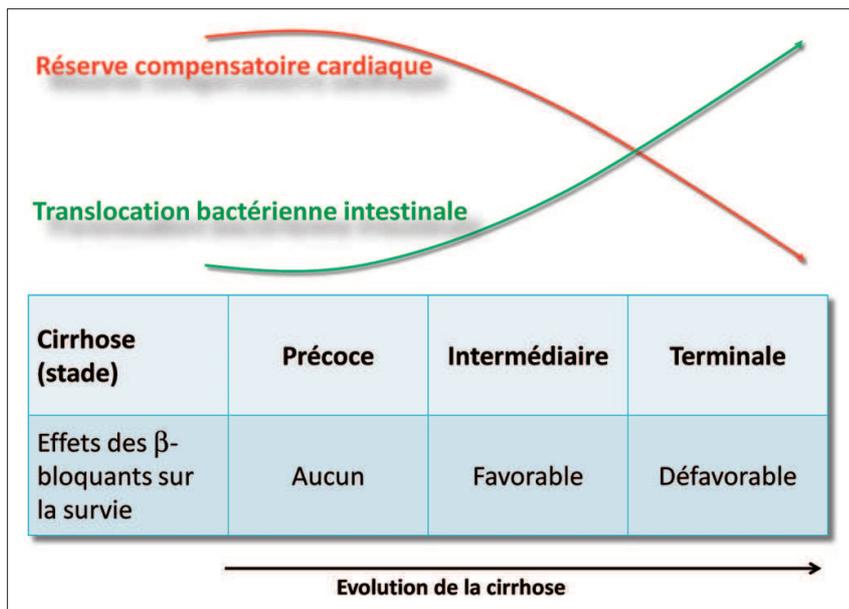


Figure 4. Hypothèse sur le rôle des bêtabloquants au cours de la cirrhose, d'après [51]

Références

- Lebrec D, Vinel JP, Dupas JL. Complications of portal hypertension in adults: a French consensus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:403-10.
- de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010;53:762-8.
- Maddur H, Naik S, Siddiqui AA, Rockey DC. Adherence and adequacy of therapy for esophageal varices prophylaxis. *Dig Dis Sci* 2011;56:3129-36.
- Mishra SR, Sharma BC, Kumar A, Sarin SK. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding comparing cyanoacrylate injection and beta-blockers: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2011;54:1161-7.
- Hung HH, Chang CJ, Hou MC, Liao WC, Chan CC, Huang HC, et al. Efficacy of non-selective beta-blockers as adjunct to endoscopic prophylactic treatment for gastric variceal bleeding: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2012;56:1025-32.
- Mishra SR, Chander Sharma B, Kumar A, Sarin SK. Endoscopic cyanoacrylate injection *versus* beta-blocker for secondary prophylaxis of gastric variceal bleed: a randomised controlled trial. *Gut* 2010;59:729-35.
- Ripoll C, Garcia-Tsao G. Management of gastropathy and gastric vascular ectasia in portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2010;14:281-95.
- Cales P. Propranolol in the prevention of ascites. *Lancet* 1991;338:509-10.
- Sharma P, Kumar A, Jha S, Mishra SR, Sharma BC, Sarin SK. The haemodynamic response to propranolol in cirrhosis with arterial hypertension: a comparative analysis with normotensive cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:105-12.
- Bosch J. Carvedilol for portal hypertension in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:2214-8.
- Hamdy N, El-Demerdash E. New therapeutic aspect for carvedilol: antifibrotic effects of carvedilol in chronic carbon tetrachloride-induced liver damage. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012;261:292-9.
- Corey KE, Shah N, Misdrabi J, Abu Dayyeh BK, Zheng H, Bhan AK, et al. The effect of angiotensin-blocking agents on liver fibrosis in patients with hepatitis C. *Liver Int* 2009;29:748-53.
- Cales P, Grasset D, Ravaud A, Meskens C, Blanc M, Vinel JP, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of propranolol in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27:763-70.
- Cales P. Factors associated with failure of propranolol for the prevention of first bleeding in cirrhotic patients. The Study Group of Primary Prophylaxis. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16:504-10.
- Muntaner L, Altamirano JT, Augustin S, Gonzalez A, Esteban R, Guardia J, et al. High doses of beta-blockers and alcohol abstinence improve long-term rebleeding and mortality in cirrhotic patients after an acute variceal bleeding. *Liver Int* 2010;30:1123-30.
- Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, Leithead JA, Therapondos G, McAvoy NC, et al. Randomized controlled trial of carvedilol *versus* variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology* 2009;50:825-33.
- Tripathi D, Hayes PC. The role of carvedilol in the management of portal hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:905-11.
- Pagliari L, D'Amico G, Sorensen TI, Lebrec D, Burroughs AK, Morabito A, et al. Prevention of first bleeding in cirrhosis. A meta-analysis of randomized trials of nonsurgical treatment. *Ann Intern Med* 1992;117:59-70.
- Bernard B, Lebrec D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology* 1997;25:63-70.
- Funakoshi N, Duny Y, Valats JC, Segalas-Largey F, Flori N, Bismuth M, et al. Meta-analysis: beta-blockers *versus* banding ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Ann Hepatol* 2012;11:369-83.
- Gluud LL, Krag A. Banding ligation *versus* beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD004544.
- Lo GH, Chen WC, Wang HM, Lee CC. Controlled trial of ligation plus nadolol *versus* nadolol alone for the prevention of first variceal bleeding. *Hepatology* 2010;52:230-7.

23. Gluud LL, Langholz E, Krag A. Meta-analysis: isosorbide-mononitrate alone or with either beta-blockers or endoscopic therapy for the management of oesophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:859-71.
24. Ravipati M, Katragadda S, Swaminathan PD, Molnar J, Zarling E. Pharmacotherapy plus endoscopic intervention is more effective than pharmacotherapy or endoscopy alone in the secondary prevention of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2009;70: 658-64 e655.
25. Gonzalez R, Zamora J, Gomez-Camarero J, Molinero LM, Banares R, Albillos A. Meta-analysis: Combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann Intern Med* 2008;149:109-22.
26. Ding SH, Liu J, Wang JP. Efficacy of beta-adrenergic blocker plus 5-isosorbide mononitrate and endoscopic band ligation for prophylaxis of esophageal variceal rebleeding: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2009; 15:2151-5.
27. Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, Leandro G, Thalheimer U, Patch D, et al. beta-Blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Liver Int* 2009;29:1189-93.
28. Hernandez-Gea V, Aracil C, Colomo A, Garupera I, Poca M, Torras X, et al. Development of ascites in compensated cirrhosis with severe portal hypertension treated with beta-blockers. *Am J Gastroenterol* 2012;107:418-27.
29. Villanueva C, Aracil C, Colomo A, Hernandez-Gea V, Lopez-Balaguer JM, Alvarez-Urturi C, et al. Acute hemodynamic response to beta-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Gastroenterology* 2009;137: 119-28.
30. La Mura V, Abraldes JG, Raffa S, Retto O, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, et al. Prognostic value of acute hemodynamic response to i.v. propranolol in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol* 2009;51:279-87.
31. de-Madaria E, Palazon JM, Hernandez FT, Sanchez-Paya J, Zapater P, Irurzun J, et al. Acute and chronic hemodynamic changes after propranolol in patients with cirrhosis under primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding: a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:507-12.
32. Augustin S, Gonzalez A, Badia L, Millan L, Gelabert A, Romero A, et al. Long-term follow-up of hemodynamic responders to pharmacological therapy after variceal bleeding. *Hepatology* 2012;56:706-14.
33. Merkel C, Bolognesi M, Berzigotti A, Amodio P, Cavaasin L, Casarotto IM, et al. Clinical significance of worsening portal hypertension during long-term medical treatment in patients with cirrhosis who had been classified as early good-responders on haemodynamic criteria. *J Hepatol* 2010;52:45-53.
34. Bureau C, Peron JM, Alric L, Morales J, Sanchez J, Barange K, et al. « A La Carte » treatment of portal hypertension: Adapting medical therapy to hemodynamic response for the prevention of bleeding. *Hepatology* 2002;36:1361-6.
35. Triantos C, Vlachogiannakos J, Armonis A, Saveriadis A, Kougioumtzian A, Leandro G, et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotics unable to take beta-blockers: a randomized trial of ligation. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1435-43.
36. Dell'Era A, Sotela JC, Fabris FM, Petazzi G, Reati R, Iannuzzi F, et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients: a cohort study. *Dig Liver Dis* 2008;40:936-43.
37. de Souza AR, La Mura V, Reverter E, Seijo S, Berzigotti A, Askenazhi E, et al. Patients whose first episode of bleeding occurs while taking a beta-blocker have high long-term risks of rebleeding and death. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:670-6; quiz e658.
38. Tandon P, Saez R, Berzigotti A, Abraldes JG, Garcia-Pagan JC, Bosch J. A specialized, nurse-run titration clinic: a feasible option for optimizing beta-blockade in non-clinical trial patients. *Am J Gastroenterol* 2010;105: 1917-21.
39. Lebrech D, Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Gastrointestinal bleeding after abrupt cessation of propranolol administration in cirrhosis. *N Engl J Med* 1982;307:560.
40. Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Pinter M, Homoncik M, Peck-Radosavljevic M. Non-selective beta-blockers improve the correlation of liver stiffness and portal pressure in advanced cirrhosis. *J Gastroenterol* 2012;47:561-8.
41. Pagliaro L, D'Amico G, Tine F, Pasta L. Prevention of upper gastrointestinal bleeding from portal hypertension in cirrhosis: rationale for medical treatment. *Dig Dis* 1992;10 Suppl 1:56-64.
42. Poynard T, Cales P, Pasta L, Ideo G, Pascal JP, Pagliaro L, et al. Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices. An analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four randomized clinical trials. *Franco-Italian Multicenter Study Group. N Engl J Med* 1991;324: 1532-8.
43. Serste T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology* 2010;52:1017-22.
44. Cales P, Vinel JP, Chamontin B, Cassigneul J, Pascal JP. Resuscitation of hemorrhagic shock in cirrhotics taking propranolol. *Gastroenterol Clin Biol* 1985;9:186-7.
45. Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrech D, Humbert M, Simonneau G, et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006; 130:120-6.
46. Zambruni A, Trevisani F, Di Micoli A, Savelli F, Berzigotti A, Bracci E, et al. Effect of chronic beta-blockade on QT interval in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2008;48:415-21.
47. Imperiale TF, Klein RW, Chalasani N. Cost-effectiveness analysis of variceal ligation vs. beta-blockers for primary prevention of variceal bleeding. *Hepatology* 2007;45:870-8.
48. Longacre AV, Imaeda A, Garcia-Tsao G, Fraenkel L. A pilot project examining the predicted preferences of patients and physicians in the primary prophylaxis of variceal hemorrhage. *Hepatology* 2008;47:169-76.

49. Abraczinskas DR, Ookubo R, Grace ND, Groszmann RJ, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Propranolol for the prevention of first esophageal variceal hemorrhage: a lifetime commitment? *Hepatology* 2001;34:1096-102.
50. Erice E, Llop E, Berzigotti A, Abraldes JG, Conget I, Seijo S, et al. Insulin resistance in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;302:G1458-65.
51. Krag A, Wiest R, Albillos A, Gluud LL. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of beta-blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut* 2012;61:967-9.
52. Li L, Yu C, Li Y. Endoscopic band ligation *versus* pharmacological therapy for variceal bleeding in cirrhosis: a meta-analysis. *Can J Gastroenterol* 2011;25:147-55.
53. Tripathi D, Graham C, Hayes PC. Variceal band ligation *versus* beta-blockers for primary prevention of variceal bleeding: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:835-45.
54. Ko SY, Kim JH, Choe WH, Kwon SY, Lee CH. Pharmacotherapy alone *vs* endoscopic variceal ligation combination for secondary prevention of oesophageal variceal bleeding: meta-analysis. *Liver Int* 2012;32:867-9.
55. Thiele M, Krag A, Rohde U, Gluud LL. Meta-analysis: banding ligation and medical interventions for the prevention of rebleeding from oesophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1155-65.
56. Funakoshi N, Segalas-Largey F, Duny Y, Oberti F, Valats JC, Bismuth M, et al. Benefit of combination beta-blocker and endoscopic treatment to prevent variceal rebleeding: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16:5982-92.

Les 5 points forts

- ❶ Les bêtabloquants non sélectifs (propranolol, nadolol) sont indiqués en cas de grosses varices œsophagiennes n'ayant jamais saigné (prévention primaire) ; ils peuvent être remplacés par la ligature élastique.
- ❷ Les bêtabloquants non sélectifs sont indiqués en association avec la ligature élastique en prévention de la récurrence hémorragique par rupture de varices œsophagiennes.
- ❸ Les bêtabloquants non sélectifs augmentent la survie au cours de la cirrhose grâce à leurs effets hémodynamiques mais aussi par d'autres effets (translocation bactérienne).
- ❹ Les bêtabloquants non sélectifs semblent réduire l'incidence d'autres complications liées à l'hypertension portale (ascite, infection du liquide d'ascite).
- ❺ Les bêtabloquants non sélectifs sont à arrêter dans les seules circonstances suivantes : hémorragie digestive significative (pendant 5 jours), hypertension porto-pulmonaire, effet secondaire intolérable. Leur arrêt peut être envisagé au stade de cirrhose terminale (ascite réfractaire notamment).

Question à choix unique

Question 1

Chez un patient diabétique sous AVK avec cirrhose par NASH, vous découvrez des varices œsophagiennes de stade 2. Quelle prise en charge pour les varices ? (*une seule réponse exacte*)

- A. Dérivé nitré
- B. Bêtabloquant non sélectif
- C. Ligature élastique
- D. Bêtabloquant non sélectif + ligature élastique

Question 2

Chez le même malade, vous trouvez une pression artérielle à 165 / 85 mmHg. Quel traitement médicamenteux conseillez-vous ? (*une seule réponse exacte*)

- A. Mononitrate d'isosorbide
- B. Propranolol
- C. Nadolol
- D. Carvedilol

Question 3

Quelques années plus tard, survient une ascite de moyenne abondance. La réponse à la spironolactone (100 mg/j) est satisfaisante avec fonction rénale et électrolytes normaux. Le score de Child-Pugh est à 9. Cependant vous constatez une pression artérielle à 85 / 65 mmHg. Quel traitement pour les varices ? (*une seule réponse exacte*)

- A. Conversion carvedilol → propranolol
- B. Arrêt bêtabloquant non sélectif
- C. Conversion carvedilol → ligature
- D. Mononitrate d'isosorbide