

# **Béta-bloquants et cirrhose : quand les commencer et quand les arrêter**

Paul Calès

Angers

# Conflits d'intérêts

- Aucun

# Objectifs pédagogiques

- Savoir poser l'indication d'un traitement par bêta-bloquant au cours de la cirrhose.
- Evaluer l'efficacité et la tolérance de ce traitement.
- Connaître la place des ligatures de varices œsophagiennes par rapport aux bêta-bloquants en prévention primaire.
- Comment arrêter un traitement par bêta-bloquant (situations à risques)

# 1. Indications

- Indications pour la prévention des hémorragies par HTP
- Référence : conférence consensus Baveno V  
De Franchis, J Hepatol 2010

**Prévention  
Pré-primaire**

**Prévention  
primaire  
(VO  $\geq$  5 mm)**

**Prévention  
secondaire**

**Hémostase**

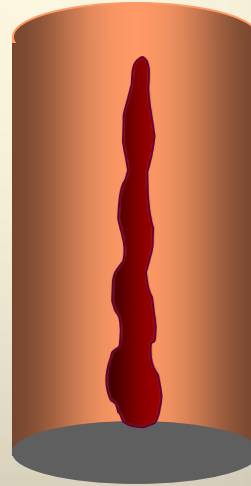
**Temps**

**Petites  $\rightarrow$  grosses VO**

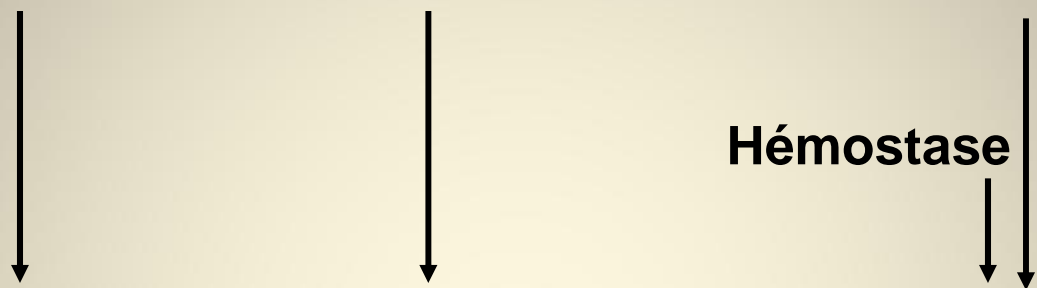


**Début  
cirrhose**

**Développement  
VO**



**1<sup>ère</sup> hémorragie**



# Prévention pré-primaire

- Il n'y a pas d'indication, actuellement, pour utiliser les  $\beta$ -bloquants pour prévenir la formation des varices.

# Prévention du 1<sup>er</sup> épisode hémorragique

## *Patients avec petites varices*

- Les patients avec **petites varices** et des **zébrures rouges** ou de la **classe C de CHILD** ont un risque accru d'hémorragie (1b,A) et devraient être traités par des  **$\beta$ -bloquants non sélectifs (BBNS)**. *New*



# Prévention du 1<sup>er</sup> épisode hémorragique

## *Patients avec varices de taille moyenne ou grande*

- Les BBNS ou la ligature élastique des varices (LEV) sont recommandés pour la prévention de la première hémorragie par rupture de varices moyennes ou grandes.
- Le **Carvedilol** est une **alternative prometteuse** qui nécessite des études complémentaires.

**New**

**New**



# Prévention du 1<sup>er</sup> épisode hémorragique

## *Patients avec varices gastriques*

- En dépit de l'absence de données spécifiques d'études prophylactiques, les patients avec varices gastriques peuvent être **traités avec BBNS**.
- *Commentaires : depuis a été publiée une étude randomisée montrant que la colle biologique (cyanoacrylate) était plus efficace que les BBNS en prévention primaire des varices gastriques [Mishra J Hepatol 2011].*

# Prévention de la récurrence hémorragique

## *Patients avec cirrhose*

- La combinaison d'un  **$\beta$ -bloquant** et de la **ligature** endoscopique est le traitement préféré, car il résulte en une moindre récurrence, comparé à l'un des deux traitements seuls.

**New**

# Prévention de la récurrence hémorragique

***Patients cirrhotiques qui ne peuvent ou ne souhaitent pas être traités par LEV***

- Les  **$\beta$ -bloquants** avec le mononitrate d'isosorbide est l'option préférée.
- Commentaires : le carvedidol pourrait être une alternative (Lo JGH 2012, Reiberger Gut 2013, Bosch Gut 2013)

**New**

# Prévention de la récurrence hémorragique

*Patients cirrhotiques qui ont une contre-indication ou une intolérance aux  $\beta$ -bloquants*

- La **ligature élastique** est le traitement préféré.

# Indications non spécifiques de l'HTP

- Indications cardiologiques surtout
- BBNS efficace sur HTA au cours de la cirrhose
- Préférer Carvedilol (Bosch, Hepatology 2010 ; Gut 2013) :
  - Plus hypotenseur porte et artériel que les autres BBNS
  - Davantage de fibrose en cas d'HTA
  - Possible effet anti-fibrosant

# Modalités de prescription

	Dose départ	Pallier	Dose usuelle	Dose maxi	N prises
Propranolol	40	40	80-160	320	1
Nadolol	20	20	60-80	160	1
Carvedilol :					
- Child A			12,5 x 2	25 ?	2
- Child B-C			12,5 x 1 ou 6,25 x 2	12,5 ?	1 à 2
Mononitrate d'isosorbide	20	20	20-40	80	1 à 2

Doses en mg

AMM pour propranolol seulement

## **2. Efficacité et tolérance**

# Principaux effets

Prévention	Hémorragie	Mortalité par hémorragie	Mortalité globale
<b>BB seul</b>			
Primaire	↘		↘
Secondaire	↘		↘
<b>BB vs LE</b>			
Primaire	LE : ↘	≈	≈
Secondaire	Association	recommandée :	
<b>BB + LE vs un des 2</b>			
Primaire	-	-	-
Secondaire	↘	≈	≈



# Surveillance pratique

- Fréquence cardiaque de repos,
- **Pression artérielle (++)**,
- Fonction hépatique (Child-Pugh),
- Fonction rénale (créatininémie),
- Glycémie,
- Degré d'ascite
- Intérêt de l'**éducation thérapeutique** pour la compliance (++).

# Tolérance

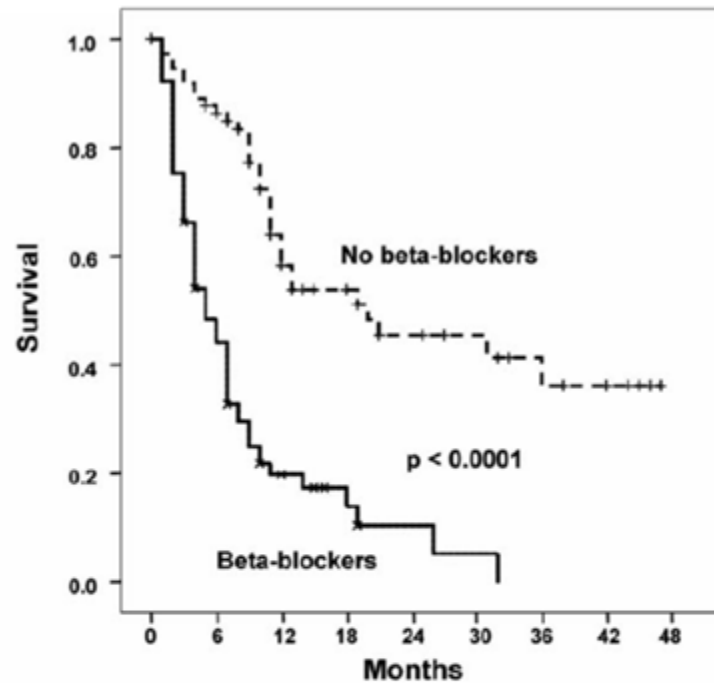
- Effet sur la mortalité

# Le pavé dans la marre

## **Deleterious Effects of Beta-Blockers on Survival in Patients With Cirrhosis and Refractory Ascites**

Thomas Sersté,<sup>1,2,3</sup> Christian Melot,<sup>4</sup> Claire Francoz,<sup>1,2,5</sup> François Durand,<sup>1,2,5</sup> Pierre-Emmanuel Rautou,<sup>1,2</sup>  
Dominique Valla,<sup>1,2,5</sup> Richard Moreau,<sup>1,2,5\*</sup> and Didier Lebrec,<sup>1,2,5\*</sup>

- Hepatology 2010;52:1017-22



<b>Patients at risk : 74</b>	<b>63</b>	<b>34</b>	<b>21</b>	<b>15</b>	<b>11</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>1</b>
<b>(No beta-blockers)</b>								
<b>Patients at risk : 77</b>	<b>33</b>	<b>10</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>1</b>			
<b>(Beta-blockers)</b>								

Fig. 2. Kaplan-Meier curves for the survival of patients with cirrhosis and refractory ascites who received beta-blockers and those who did not.

- Conclusion des auteurs :
- “These results suggest that betablockers should be contraindicated in these patients.”

# Autres études

- Robins, AASLD 2012 : **pas de surmortalité** dans le groupe de 114 patients avec ascite réfractaire traités par propranolol à une dose entre 40 et 80 mg/j.
- Calès, EASL 2013 : 361 cirrhoses alcooliques : amélioration de la survie chez le cirrhotique en bonne condition et **aggravation** chez le cirrhotique en mauvais condition.

Cirrhose (stade)	Précoce	Intermédiaire	Terminale
Effets des $\beta$ -bloquants sur la survie	Aucun	Favorable	Défavorable

Evolution de la cirrhose →

Réserve compensatoire cardiaque

Translocation bactérienne intestinale

# 3. Place de la ligature en prévention primaire

- 1ere ligne : BBNS car :
  - Moins d'effets secondaires graves.
  - Effet possible sur d'autres cibles : ascite, infection du liquide d'ascite, syndrome hépato-rénal.
  - Le rapport coût efficacité n'est pas très différent entre les 2 traitements.
- 2<sup>e</sup> ligne : LE si contre indication ou intolérance aux BBNS.
- Pas d'association.

# 4. Arrêt des bêta-bloquants



# Arrêt des bêta-bloquants : cas général

- Rappel principe : **durée indéfinie**
- Echec par survenue d'une hémorragie
  - Arrêt de J1 à J5
  - Reprise :
    - Avec LE après échec prévention primaire
    - Après échec prévention secondaire → 2 questions :
      - dose suffisante ?
      - compliance suffisante ?
    - Si bêta-blocage non améliorable → alternative (TIPS ?)
- Arrêt pour un autre motif valable
  - prévention primaire : conversion LE
  - prévention secondaire : conversion mononitrate d'isosorbide

# Arrêt des bêta-bloquants : cas particuliers

- **Hypotension artérielle** : PAS < 95 mm Hg (?),
- **Ascite réfractaire ou malade Child C** : évaluation fonction cardiaque ?
- Apparition d'une hypertension porto-pulmonaire (Provencher, Gastroenterology 2006)
- Malade avec jeûne prolongée (> 48 h) ; ex : réanimation → discussion au cas par cas :
  - Arrêt transitoire (éradication varices par LE)
  - Si risque important → conversion :
    - Propranolol forme IV ?
    - Autre substance vaso-active (terlipressine, octréotide...)

# 5 points forts

- Les **BBNS** (propranolol, nadolol) sont indiqués en cas de **grosses varices** œsophagiennes n'ayant jamais saignées (prévention **primaire**) ; ils peuvent être substitués par la ligature élastique.
- Les **BBNS** sont indiqués en association avec la **ligature** élastique en prévention de la **récidive** hémorragique par rupture de varices œsophagiennes (ou par gastropathie : seuls dans ce cas).
- Les BBNS **augmentent la survie** au cours de la cirrhose grâce à leurs effets hémodynamiques mais aussi par d'autres effets (translocation bactérienne).
- Les BBNS semblent **réduire l'incidence d'autres complications** liées à l'hypertension portale (ascite, infection du liquide d'ascite).
- Les BBNS sont à **arrêter** dans les seules circonstances suivantes : **hémorragie** digestive significative (pendant 5 jours), **hypertension porto-pulmonaire**, **effet secondaire intolérable**, et leur arrêt peut être envisagée au stade de **cirrhose terminale** (ascite réfractaire notamment) mais en s'assurant d'une solution alternative.