

## Prévention de la décompensation de la cirrhose : le come-back des bêta-bloquants

### ***$\beta$ -blockers to prevent cirrhosis decompensation***

Alexandre Pariente

40240 Mauvezin d'Armagnac

@ Correspondance : A. Pariente  
al.pariente@laposte.net

#### Référence

Villanueva C, Albiillos A, Genescà A, et al.  $\beta$  blockers to prevent decompensation of cirrhosis on patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI) : a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2019 ; doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31875-0

La décompensation de la cirrhose, définie par l'apparition de l'ascite, un tournant évolutif majeur (la médiane de survie passe de 12 à 2 ans), est principalement déterminée par l'hypertension portale ; varices œso-gastriques (VOG) et ascite n'apparaissent qu'après qu'un seuil de gradient de pression (sus)-hépatique (GPSH) de 10 mmHg a été franchi.

### Les bêta-bloqueurs font beaucoup ! [1]

Depuis leur introduction en thérapeutique hépatologique [1], les bêta-bloquants ont obtenu, malgré des réserves initiales, un succès planétaire ! On a ainsi successivement montré qu'ils prévenaient la récurrence des hémorragies digestives par rupture de VOG et réduisaient la mortalité chez ces malades, puis qu'ils prévenaient la première hémorragie (et réduisaient la mortalité) des malades ayant des VOG « à haut risque » (essentiellement de taille moyenne ou grosse) n'ayant pas préalablement saigné. La réduction de la mortalité tenait à la prévention hémorragique, mais aussi à d'autres effets bénéfiques imprévus (notamment réduction de la survenue d'ascite, et des infections sévères). On a montré ensuite que le bénéfice était principalement observé chez les malades chez qui une réponse hémodynamique objective (baisse du GPSH, avatar de la pression portale, au-dessous de 12 mmHg ou de plus de 20 % de la valeur basale) était observée. Les bêta-bloquants non sélectifs (propranolol et nadolol) bloquent les récepteurs cardiaques bêta-1, diminuant le débit cardiaque et donc le débit splanchnique, mais aussi les récepteurs bêta-2 périphériques démasquant ainsi l'activité alpha-adrénérique vasoconstrictrice splanchnique qui réduit le débit portal. Le carvedilol réduit plus fortement le GPSH que le propranolol et le nadolol.

### Les bêta-bloquants préviennent-ils la survenue ou la croissance des varices ? [1]

Un premier essai a montré l'inefficacité du propranolol à prévenir hémorragie digestive et apparition de grosses varices chez des malades n'ayant initialement pas de varices ou de petites varices [2], un autre essai utilisant le timolol chez des malades sans varices œsophagiennes ayant un GPSH > 6 mmHg a également été négatif [3], mais un essai italien utilisant le nadolol chez 161 malades ayant des petites VOG sans signe rouge avec un suivi moyen de 36 mois était positif (développement de grosses VOG chez 9 vs. 29 malades), avec une réduction des hémorragies variqueuses [4]. Les auteurs ont fait l'hypothèse que les bêta-bloquants pourraient être efficaces en prévention pré-primaire de la décompensation dans un sous-groupe de malades sans varice mais ayant un

Pour citer cet article : Pariente A. Prévention de la décompensation de la cirrhose : le come-back des bêta-bloquants. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 717-720. doi : 10.1684/hpg.2019.1814

GPSH élevé, qui est associé à un syndrome hyperkinétique plus marqué et donc *a priori* plus sensibles à l'action des bêta-bloquants.

**/// Les auteurs ont fait l'hypothèse que les bêta-bloquants pourraient être efficaces en prévention pré-primaire de la décompensation dans un sous-groupe de malades sans varice mais ayant un gradient de pression sus-hépatique élevé ///**

## L'étude

### Les critères d'inclusion/exclusion et le traitement

Les malades, majeurs et consentants, avaient une cirrhose jamais compliquée auparavant, et n'avaient pas de varices « à haut risque » (moyennes à grosses ou petites avec signes rouges), d'ascite (échographie), de carcinome hépatocellulaire, de thrombose portale, de bilirubinémie > 51 µM, de TP < 30 %, d'insuffisance rénale, de comorbidité réduisant l'espérance de vie à < 1 an, de contre-indication ou de traitement préalable avec un bêta-bloquant, de traitement anticoagulant, de traitement antiviral HC en cours.

Tous les malades avaient un GPSH  $\geq$  10 mmHg. La réponse aux bêta-bloquants était évaluée 20 minutes après l'injection i.v. de 0,15 mg/kg ; les répondeurs (diminution du GSPH de >10%) étaient tirés au sort pour propranolol (40 mg  $\times$  2/j titrés jusqu'à 160 mg/j) ou placebo, les non-répondeurs pour carvedilol (6,25 mg/j titré jusqu'à 25 mg/j) ou placebo. La titration était faite progressivement pour garder le pouls > 55/min et la TA systolique > 90 mmHg sur une période de trois semaines, avant le tirage au sort.

### Les critères de jugement

Le critère principal de jugement était la survenue de la décompensation (apparition d'ascite, d'hémorragie digestive liée à l'HTP, d'encéphalopathie patente) ou le décès. Les malades étaient suivis au moins tous les 6 mois (biologie, échographie) avec une endoscopie et un cathétérisme hépatique annuels. Les critères secondaires étaient la survenue de chaque complication, d'un CHC, la modification du score de Child-Pugh et de MELD, ainsi que les événements indésirables.

### L'effectif théorique

Avec un taux de complications de 25 % à deux ans, et en espérant une réduction de ce risque à 15 %, un risque alpha de 5 % et une puissance de 80 %, il fallait inclure 105 malades par groupe. La période d'inclusion fut prolongée en 2013 en raison de la survenue de complications plus faible que prévue, et l'essai arrêté en 2015

pour permettre le traitement des malades atteints d'hépatite C par les nouveaux antiviraux.

## L'analyse statistique

Elle fut réalisée en intention de traiter, et utilisa une analyse tenant compte des risques compétitifs (non hépatiques) de mortalité, plus fréquents que les causes hépatiques en cas de cirrhose compensée.

## Les malades

Deux-cent-dix malades furent inclus entre 2010 et 2013 (421 exclus dont 237 pour des critères d'exclusion, 101 refus, et 83 avec GPSH < 10 mmHg), dans huit hôpitaux espagnols. Après le cathétérisme hépatique, 201 furent tirés au sort (100 pour le traitement bêta-bloquant – dont 67 propranolol et 33 carvedilol –, et 101 pour le placebo. Les groupes étaient comparables pour l'âge (60 ans), la cause de la cirrhose (alcool 16 %, hépatite C 55 %, mixte 8 %, NASH 6 %), le score de Child-Pugh (A 80 %, B 20 %), le score de MELD médian 6,7, la prévalence des petites varices (43 %), la dureté hépatique médiane (29 kPa), le poids et l'IMC.

Le suivi médian fut de 37 mois, 13 malades furent perdus de vue, le traitement fut arrêté pour événement indésirable ou non-compliance chez 6 malades sous bêta-bloquants et 8 sous placebo. Le taux d'abstinence alcoolique était de 82 % sous bêta-bloquants et 87 % sous placebo. L'adhérence au traitement fut adéquate chez environ 83 % des malades sous bêta-bloquants et sous placebo.

## Le risque de décompensation ou de décès sous bêta-bloquants

Le taux de décompensation ou de décès fut significativement inférieur sous bêta-bloquants (27 % contre 16 %, HR 0,51 ; IC95 %, 0,26-0,97,  $p = 0,04$ ) (figure 1).

Les bêta-bloquants réduisent de moitié le risque de décompensation ou de décès.

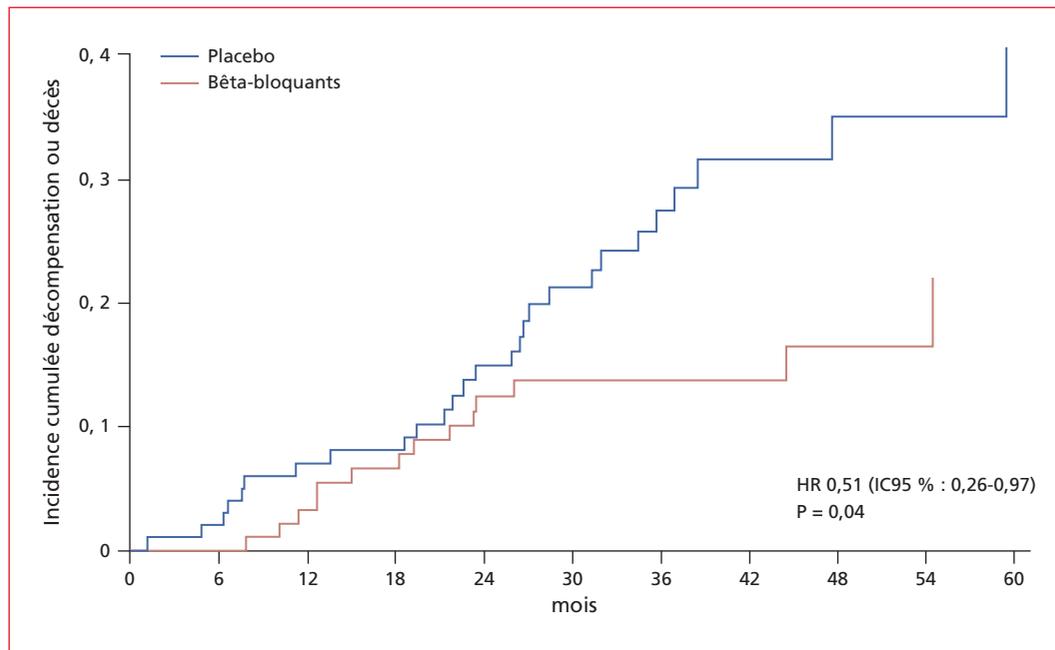
Cette réduction fut principalement due à une moindre survenue d'ascite (9 % vs 20 %, HR 0,42, IC95 % : 0,19-0,92,  $p = 0,03$ ). Elle fut observée principalement chez les malades ayant des petites varices à l'inclusion et une cirrhose non-alcoolique.

Le taux de décompensation ou de décès fut de 3/33 sous carvedilol (vs 9/33 sous placebo) et de 13/67 sous propranolol (vs. 18/68 sous placebo).

**/// Les bêta-bloquants réduisent de moitié le risque de décompensation ou de décès ///**

## Les effets hémodynamiques

Les explorations hémodynamiques annuelles montrèrent la stabilité de la diminution du GSPH (11 % en moyenne)



**Figure 1** • Incidence cumulative de décompensation ou de décès.

et du débit cardiaque chez les malades traités par bêta-bloquants et l'absence de modification sous placebo. Une diminution du GSPH  $\geq 10$  % de la valeur basale fut observée chez plus de malades sous bêta-bloquants que sous placebo (51 % vs. 29 %,  $p = 0,001$ ) ; la réduction du GSPH fut plus forte sous carvedilol que sous propranolol (15 % vs. 10 % environ).

### ■ ■ Les bêta-bloquants diminuent durablement la pression portale (carvédilol > propranolol) ■ ■

Le GSPH diminua chez les malades survivant sans décompensation ( $-10$  % environ) mais pas chez les autres ( $-2$  % environ), et le taux cumulatif de décompensation ou de décès fut significativement réduit chez les malades ayant une baisse du GSPH  $\geq 10$  % de la valeur basale ou au-dessous de 10 mmHg (6 [9 %]/67 vs. 26 [29 %]/89),  $p = 0,01$ ).

### ■ ■ Prévention de la décompensation seulement si diminution $\geq 10$ % du gradient de pression sus-hépatique ■ ■

Parmi les types de décompensation, seule l'ascite fut significativement moins fréquente sous bêta-bloquants ; le carvedilol tendait à être plus efficace que le propranolol.

### Des événements indésirables peu sévères

Des événements indésirables furent observés chez environ 85 % des malades, aussi souvent sous placebo

que sous bêta-bloquants ; ils étaient sévères chez six malades (quatre sous bêta-bloquants, deux sous placebo), mais aucun ne fut mortel. La compliance fut bonne chez plus de 80 % des malades, et mauvaise chez moins de 5 %.

## Commentaires

Dans cette magnifique étude, les bêta-bloquants réduisent significativement le risque de survie sans complication chez les malades ayant une cirrhose compensée avec « hypertension portale significative ». Il fallait une étude particulièrement bien menée, et tenir compte de la mortalité compétitive dans la cirrhose compensée !

### ■ ■ Il faut tenir compte de la mortalité compétitive dans la cirrhose compensée ■ ■

Une analyse tenant compte de la mortalité compétitive – non hépatique – (plus élevée que la mortalité hépatique en cas de cirrhose compensée) pour établir cette observation. Le bénéfice concerne essentiellement la prévention de l'ascite, et était significativement associé à la réduction de la pression portale mesurée, qui s'est maintenue durant l'essai.

Cette étude semble confirmer l'hypothèse initiale des auteurs : si l'essai de prévention pré-primaire mené avec le timolol et publié en 2005 a été négatif, c'est parce que beaucoup de malades n'avaient qu'une HTP discrète (GSPH entre 6 et 10 mmHg) et qu'aucun n'avait de varice œsophagienne, or c'est bien dans ce sous-groupe que les

meilleurs résultats sont ici observés ; à l'inverse, dans l'essai italien [4], positif, tous les malades avaient des petites varices. Les auteurs avaient déjà montré [5] que la baisse de la pression portale induite par les bêtabloqueurs est d'autant plus grande que le syndrome hyperkinétique, lui-même lié à la sévérité de l'HTP, est plus intense. Les auteurs avaient également prévu de déterminer la réponse hémodynamique aiguë au propranolol, et, en cas d'échec, d'utiliser le carvedilol, connu pour abaisser la pression portale chez environ 75 % de ces patients ; c'est l'existence d'une activité vasodilatatrice intrinsèque qui explique la plus grande puissance de ce médicament, plus encore peut-être en cas d'HTP encore peu sévère (diminution des résistances vasculaires intrahépatiques ?). Le carvedilol a ici été plus efficace sur le GPSH que le propranolol (alors qu'on n'avait traité par carvedilol les seuls malades résistants au propranolol).

### /// Inefficacité dans la cirrhose due à l'alcool ///

L'inefficacité des bêta-bloquants dans le sous-groupe des malades atteints de cirrhose due à l'alcool n'est curieusement pas discutée par les auteurs : dans ce petit groupe de malades, la proportion cumulative de décompensation ou de décès était de 7/28 (25 %) sous bêta-bloquants et de 5/22 (23 %) sous placebo, et le hazard ratio ajusté sur l'abstinence de 1,02 (IC95 % : 0,31-3,34). La sous-représentation des malades de l'alcool dans l'essai est probablement expliquée par le fait que le diagnostic de cirrhose, chez les malades, reste souvent fait à l'occasion d'une complication, alors que l'élastométrie est routinière dans la prise en charge des malades atteints d'hépatite C. De plus, il existe des différences hémodynamiques entre cirrhoses liées à l'alcool et cirrhoses dues aux hépatites virales [6] mais je n'ai pas la notion de différence de réponse aux bêta-bloquants.

Si l'élastométrie peut sans doute être employée pour réduire (sans l'abolir) la nécessité du cathétérisme veineux hépatique pour diagnostiquer une HTP « cliniquement significative » [7], et si l'évaluation de la réponse hémodynamique au propranolol pourrait être

évitée en mettant tout le monde sous carvedilol (voire en utilisant la modification de l'élastométrie comme succédané de la réponse hémodynamique [8]), on a besoin de plus d'informations (au moins chez les malades qui n'ont pas de petites varices) pour passer à l'acte : dans l'hépatite C, les antiviraux directs améliorent sans doute déjà l'hypertension portale ; dans la cirrhose due à l'alcool, l'efficacité n'est pas établie dans cet essai. Les bêta-bloquants restent donc une valeur sûre (et peu coûteuse !) dans le traitement de l'hypertension portale, mais l'extension de leur prescription à la prescription « pré-primaire » en cas de cirrhose n'est pas encore pour aujourd'hui...

#### 🕒 Remerciements :

l'auteur remercie le professeur Christophe Bureau pour son amicale relecture.

#### 🔗 Liens d'intérêts :

l'auteur est conseiller et orateur occasionnel pour les laboratoires Intercept France et Mayoly-Spindler.

#### Références

- 1 • Lebrech D, Nouel O, Corbic M, Benhamou JP. Propranolol-a medical treatment for portal hypertension? *Lancet* 1980 ; 2 : 180-2.
- 2 • Cales P, Oberti F, Payen JL, et al. Lack of effect of propranolol in the prevention of large oesophageal varices in patients with cirrhosis : a randomized trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999 ; 11 : 741-5.
- 3 • Groszman RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2254-61.
- 4 • Merkel C, Marin R, Angeli P, et al. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology* 2004 ; 127 : 476-84.
- 5 • Villanueva C, Albillos A, Genescà J, et al. Development of hyperdynamic circulation and response to  $\beta$ -blockers in compensated cirrhosis with portal hypertension. *Hepatology* 2016 ; 63 : 197-206.
- 6 • Bolognesi M, Verardo A, Di Pascoli M. Peculiar characteristics of portal-hepatic hemodynamics in alcoholic cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014 ; 20 : 8005-10.
- 7 • Berzigotti AL. Non-invasive evaluation of portal hypertension using ultrasound elastography. *J Hepatol* 2017 ; 67 : 399-411.
- 8 • Piecha F, Mandorfer M, Peccerella T, et al. Pharmacological decrease of liver stiffness is pressure-related and predicts long-term clinical outcome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2018 ; 315 : G484-94.