



Laurent Spahr

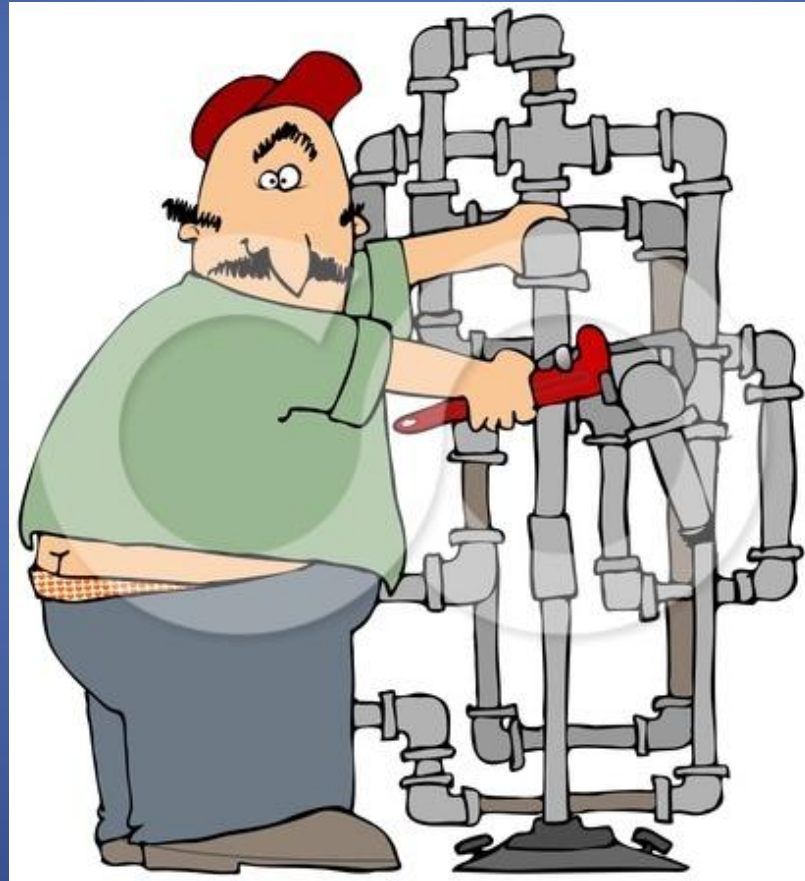
Unité d'Hépatologie

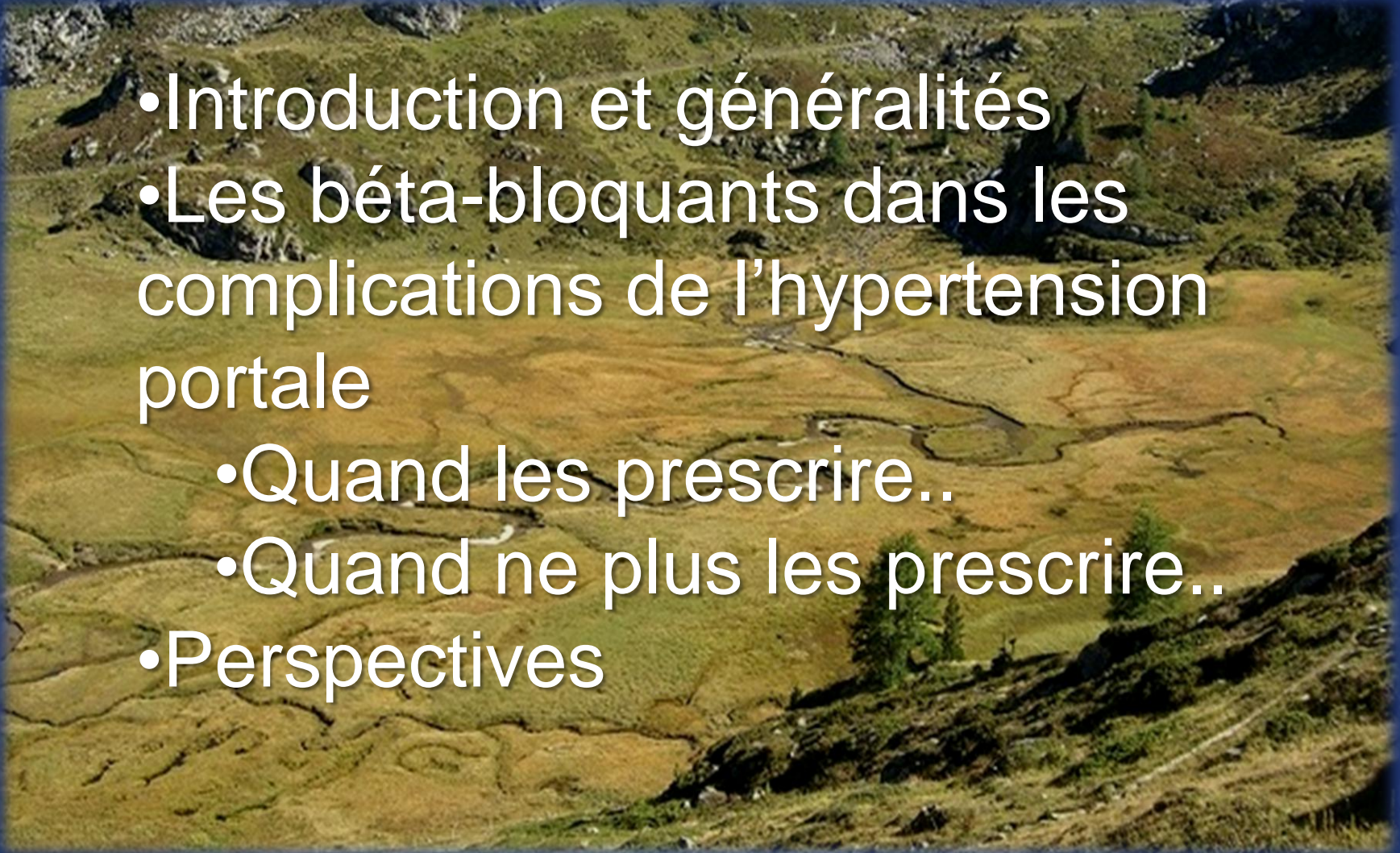
Service de Gastroentérologie et d'Hépatologie

HUG Genève

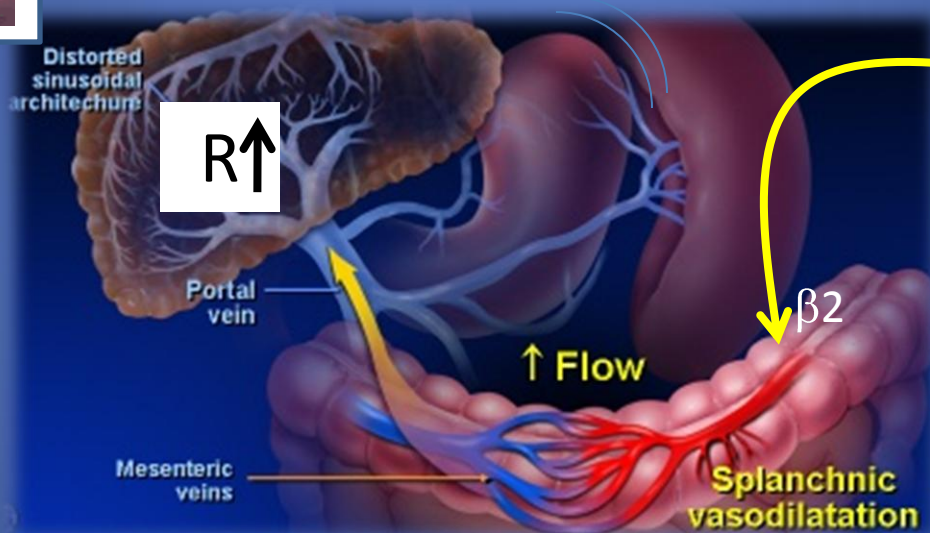
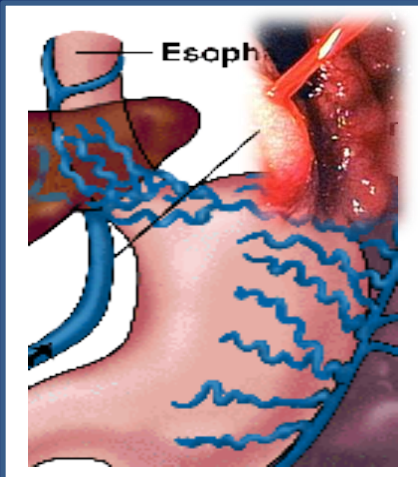
Les bêtabloquants dans l'hypertension portale

Indications, limites, perspectives

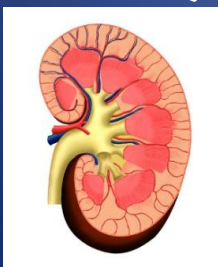


- 
- Introduction et généralités
 - Les bêta-bloquants dans les complications de l'hypertension portale
 - Quand les prescrire..
 - Quand ne plus les prescrire..
 - Perspectives

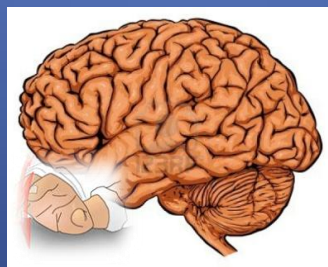
Hypertension portale physiopathologie



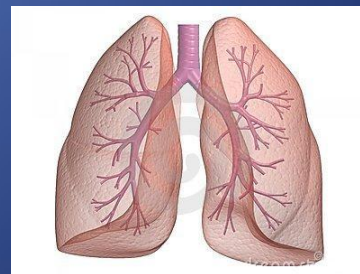
SHR



EH



SHP et
HTPP



Varices oesophagiennes: histoire naturelle

Prévalence

- ▶ 40% au diagnostic
+ 6% incidence/année

Progression

- ▶ Petite à grosse: 12% par an

*Incidence de la 1^{ère}
hémorragie*

- ▶ grosses varices: 30-40% à 2 ans
petites varices: 10% 2 ans

*Incidence de la récursive
hémorragique*

- ▶ 70% at 2 yrs

Mortalité d'une hémorragie sur varices oesophagiennes: ~ 20% at 6 semaines

PROPRANOLOL—A MEDICAL TREATMENT FOR PORTAL HYPERTENSION?

Didier Lebrec, Michèle Corbic, Olivier Nouel and Jean-Pierre Benhamou

Unité de Recherches de Physiopathologie Hépatique (INSERM), Hôpital Beaujon, 92118 Clichy, France



- Les bêta-bloquants non cardiosélectifs améliorent la survie lors de cirrhose associée à des VO (taille moyenne-grande)
- Blocage des catécholamines aux récepteurs β_1 et β_2
 - β_1 –réduction du débit cardiaque
 - β_2 –vasoconstriction splanchnique
- Effets hémodynamiques
 - Diminution de l'afflux veineux portal , de la pression portale, et du débit sanguin dans les collatérales
- Effets non hémodynamiques
 - Translocation bactérienne (perméabilité intestinale, motricité digestive)

Effect of Propranolol on the Factors Promoting Bacterial Translocation in Cirrhotic Rats With Ascites

MARÍA PÉREZ-PARAMO,¹ JAVIER MUÑOZ,² AGUSTÍN ALBILLOS,⁵ ISABEL FREILE,¹ FRANCISCA PORTERO,³
MARTÍN SANTOS,⁴ AND JOSÉ ORTIZ-BERROCAL⁴

"In ascitic cirrhotic rats, bacterial translocation results from intestinal overgrowth and severe damage to gut permeability.

Intestinal overgrowth is associated with intestinal hypomotility.

Propranolol accelerates the intestinal transit, decreasing the rates of bacterial overgrowth and translocation."

(HEPATOLOGY 2000;31:43-48.)

Bbloquant et perméabilité intestinale chez des patients atteints de cirrhose

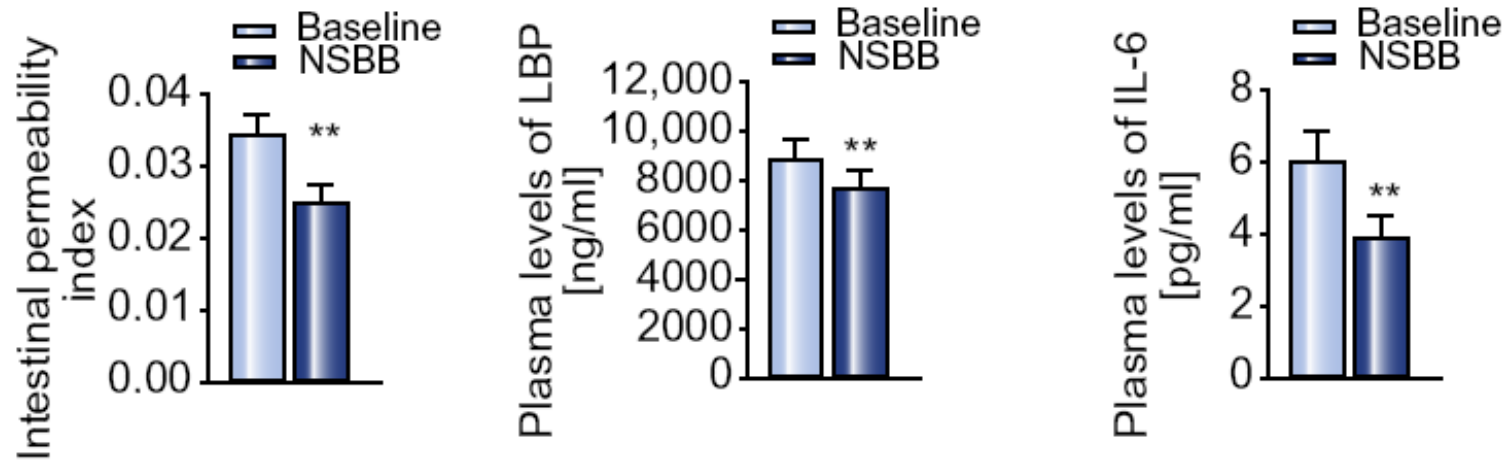


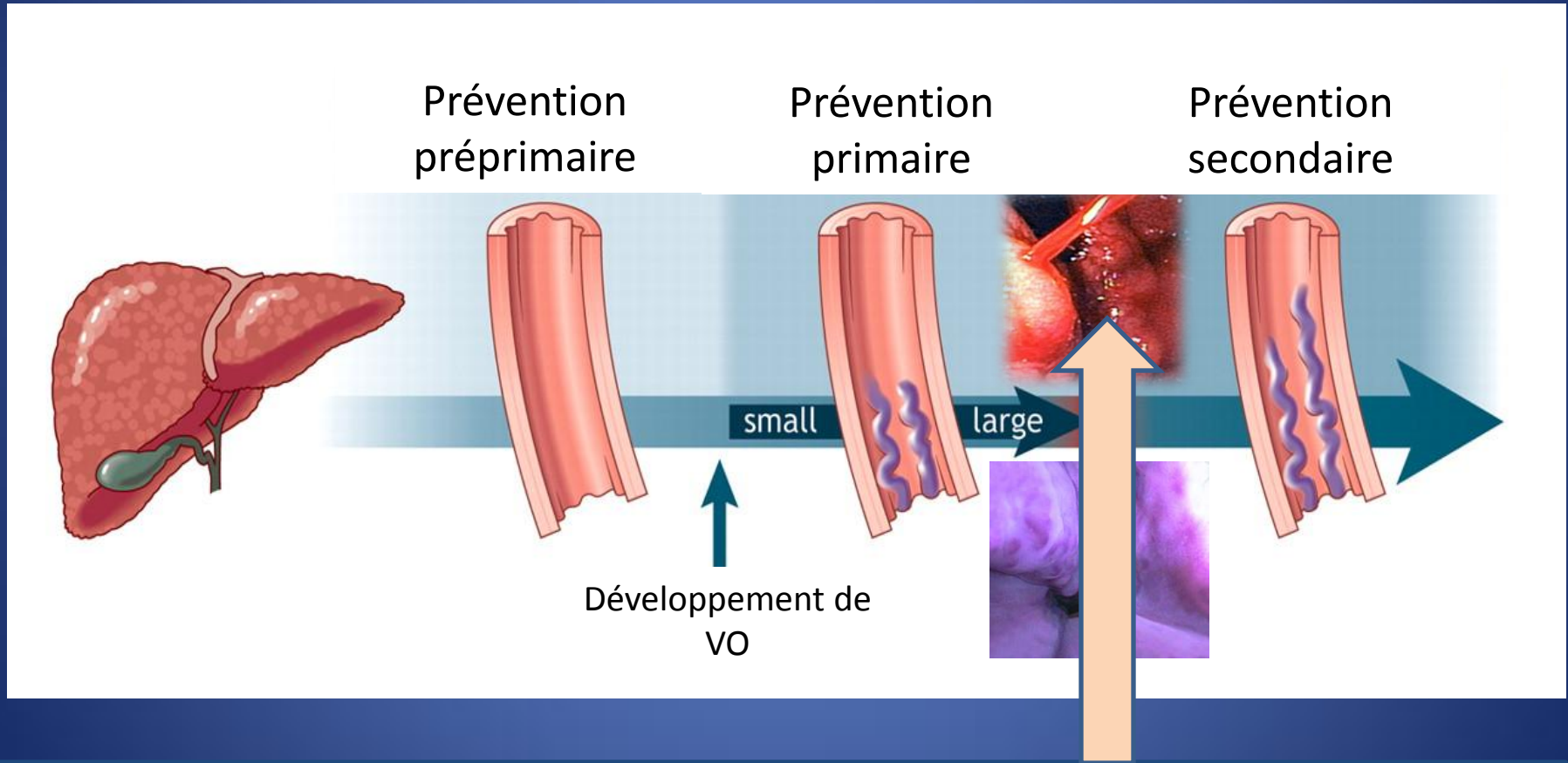
Fig. 2. Effects of NSBB on portal pressure and markers of intestinal permeability and bacterial translocation. Treatment with non-selective betablockers significantly decreased HVPG, urine sucrose levels, sucrose/mannitol ratio, intestinal permeability index, and plasma levels of LBP and IL-6 in the whole study population, including hemodynamic responders and non responders....

Les bêta-bloquants dans l'hypertension portale: expérience sur 20 ans (1980 – 2000)

- ↓↓ débit cardiaque et de la pression portale
- ↓↓ épisodes hémorragiques en lien avec VO
- Pression art. moyenne (MAP)
 - ⇔ majorité des cas (↓↓ dans une minorité des cas)
- ... ↓ mortalité en prévention primaire
- ... ⇔ mortalité en prévention secondaire

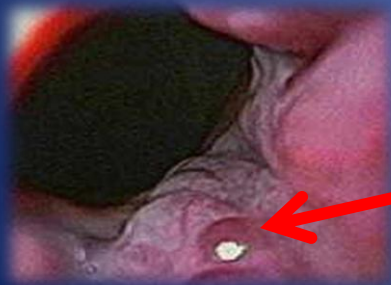
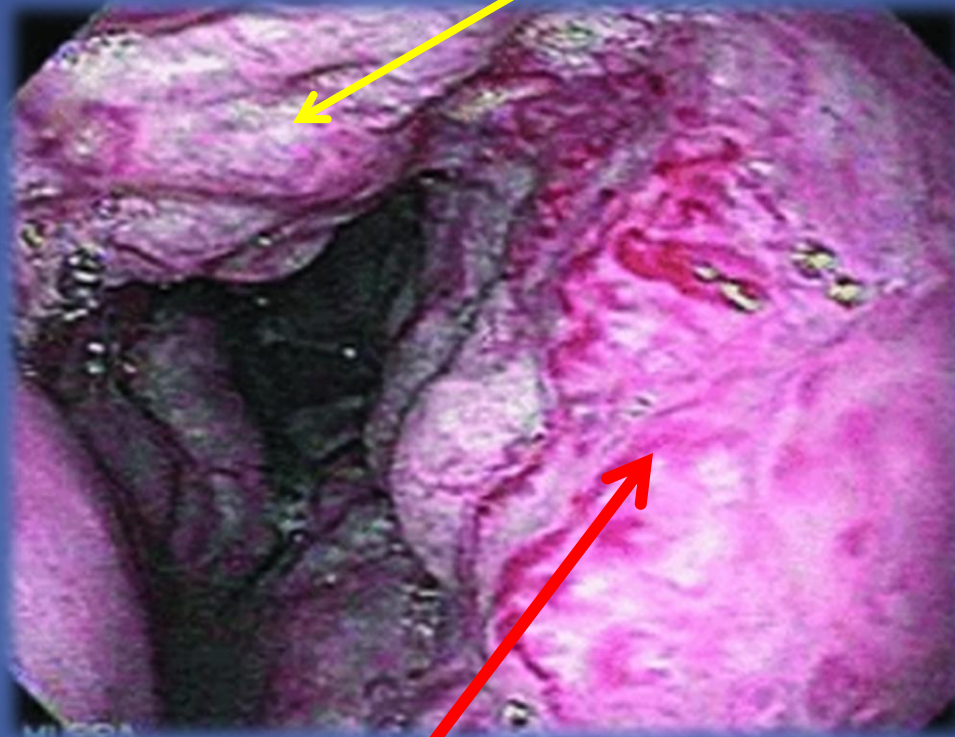
Cirrhose et hypertension portale

L'histoire naturelle des varices oesophagiennes

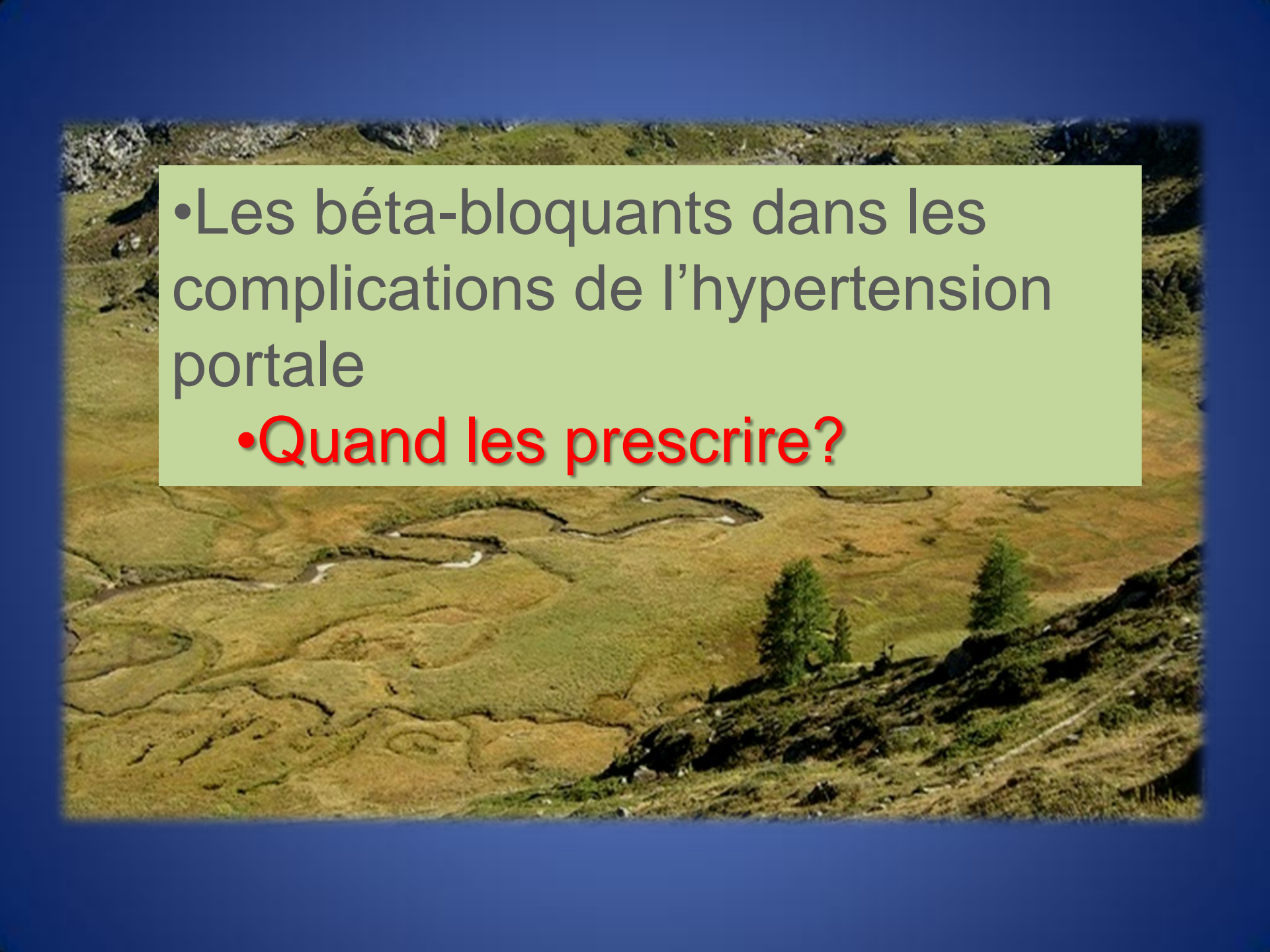


Taille des varices (< ou > 5 mm); « red spots »; hypertension portale (HVPG > 12 mmHg); degré d'insuffisance hépatique (Child-Pugh, MELD)

Varices oesophagiennes
stade 2-3



Signes rouges (« red spots »)



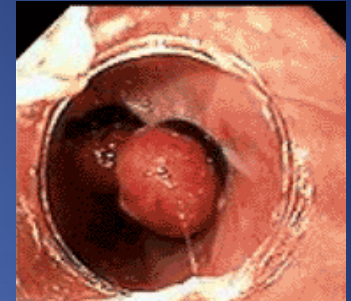
• Les bêta-bloquants dans les complications de l'hypertension portale

• **Quand les prescrire?**

Prévention primaire: bénéfique des bêta-bloquants et/ou de la ligature endoscopique des VO



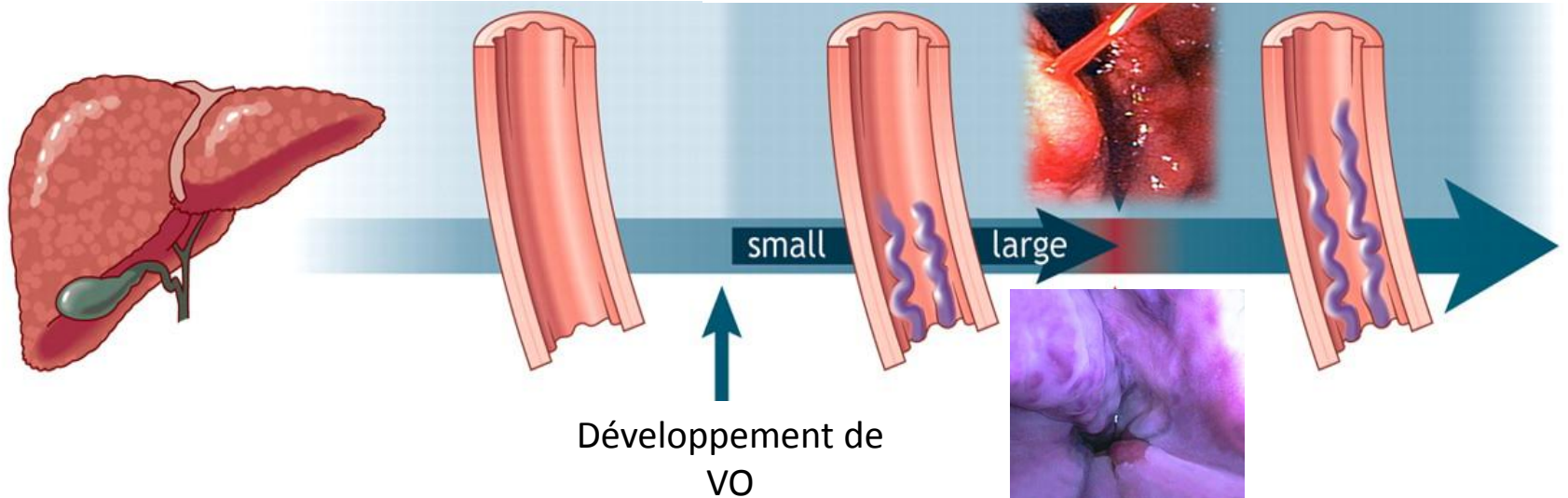
BB-: oui
Ligat.endo: oui



Prévention préprimaire

Prévention primaire

Prévention secondaire



Réunion de Consensus sur l'Hypertension Portale
(Baveno V, J Hepatol 2010; 53: 762-68)



- **Petite VO (< 5 mm, grade 1)**

- « signes rouges » et/ou Child C → BB-

- Pas de signes rouges, Child, A,B → (BB-) : bénéfice possible...



Rare!



- **VO moyenne et grande (> 5 mm, grade 2, 3)**

- → BB-

- Alternative: ligature endoscopique

- Expertise/ressources locales, patient (contre indication à BB, compliance, effets 2nd, préférences..)

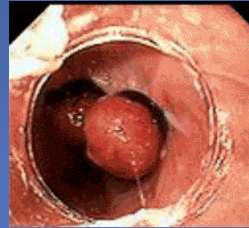


- **Varices gastriques**

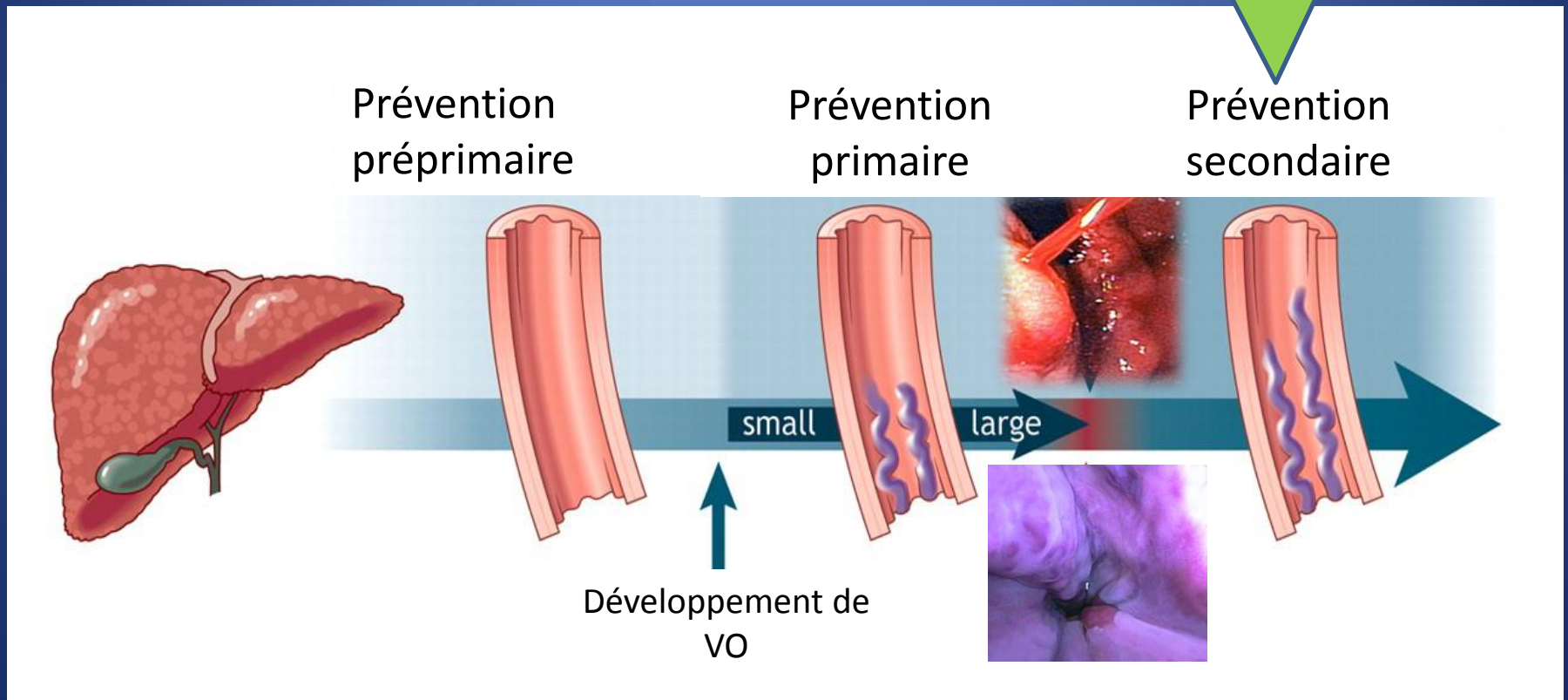
- → BB- (mais peu d'études..)

- Alternative éventuelle: colle biologique par voie endoscopique (Mishra et al. J Hepatol 2011)

Prévention secondaire: bénéfique des bêta-bloquants et de la ligature endoscopique des VO



BB-: **oui**
Ligat.endo: **oui**
BB + ligat: **oui ++**



Réunion de Consensus sur l'Hypertension Portale
(Baveno V, J Hepatol 2010; 53: 762-68)

Bénéfice de la combinaison LE et BB pour prévenir une récurrence hémorragique

Une méta-analyse

Funakoshi N *et al.* Oesophageal variceal rebleeding prophylaxis

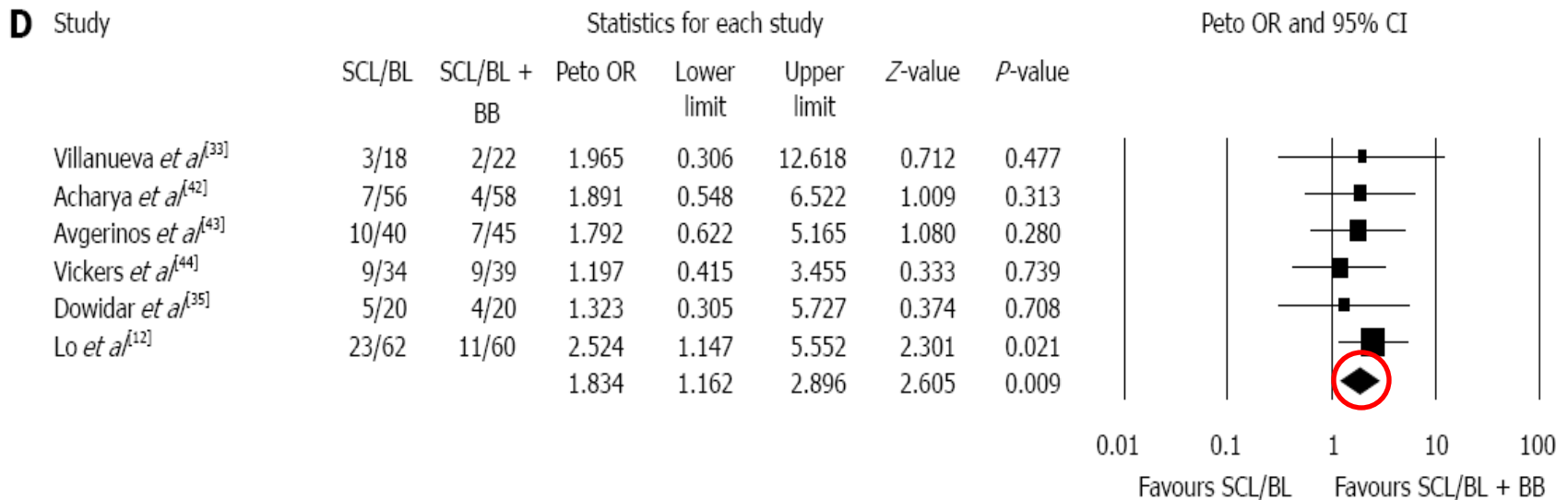


Figure 1 Meta-analysis for rebleeding at 12 mo (A), overall rebleeding (B), overall mortality (C) and mortality at 24 mo (D) for trials comparing combined endoscopic treatment (sclerotherapy or banding ligation) and β -blockers with endoscopic treatment alone. SCL: Sclerotherapy; BL: Banding ligation; BB: β -blockers; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval.

Cirrhose et hypertension portale

Prévention de la récurrence hémorragique (I)

- La combinaison bêta-bloquant ET ligature endoscopique est le traitement de choix, car associé à un risque moindre d'évènements hémorragiques en comparaison avec l'un ou l'autre de ces traitements
- Pour les (rares) patients qui ne veulent (ou ne peuvent..) pas être traités par voie endoscopique, l'association bêta-bloquant ET mononitrate d'isosorbide est l'option recommandée
- Pour les patients avec CI ou intolérance au bêta-bloquant, le traitement endoscopique (ligatures élastiques) doit être proposé

Cirrhose et hypertension portale

Prévention de la récurrence hémorragique (II)

- Si échec de la combinaison BB ET traitement endoscopique → TIPS
- Hémorragie sur varices gastriques → ligatures endoscopiques, bêta-bloquant, injection endoscopique de colle biologique, TIPS
- Si hémorragie sur gastropathie d'hypertension portale → BB

Béta-bloquants dans l'hypertension portale

Modalités pratiques



- Quel β B-?
- comment?
- Surveillance?

Béta-bloquants dans l'Hypertension portale

	Dose initiale	pallier	Dose habituelle	Dose maxi	Nbre prise/j
Propranolol	40 mg (ou 80 d'emblée)	40 mg	80 mg/j (forme LA)	120 mg/j	1
Pindolol	10 mg	10 mg	30 mg/j	30 mg/j	2
Mononitrate d'isosorbide	100 mg	Non	100 mg (SR)	200 mg (SR)	1
Carvedilol					
Child A	12.5 mg		2 x 12.5 mg	25 mg?	2
Child B (C)	6.25 mg		2 x 6.25 mg ou 1 x 25 mg/j?	12.5 mg ?	1 à 2

Contre-indications aux Béta-Bloquants

Broncho-pneumopathie chronique obstructive sévère

Asthme

Insuffisance cardiaque non contrôlée

Bloc auriculo-ventriculaires des 2^e et 3^e degré

Maladie du sinus

Bradycardie (<40-50 battements par min)

Phénomène de Raynaud

Phéochromocytome non traité

Hypertension pulmonaire (POPH)

Hypotension artérielle (TA syst < 90 mmHg)

Propranolol et mortalité, COPD

Association of antihypertensive agents class and risk of mortality among patient with COPD

Antihypertensive Medication Class	Alive (n = 1728)	Dead (n = 238)	Unadjusted	Adjusted [‡]
Hazard Ratio (95% Confidence				
Beta-blocker	241	16	0.47 (0.27–0.78)	0.51 (0.30–0.88)
ACE inhibitor	577	87	0.98 (0.73–1.33)	0.96 (0.71–1.30)
Alpha-blocker	168	22	0.83 (0.51–1.33)	0.88 (0.54–1.41)
Thiazide	133	20	0.94 (0.57–1.54)	1.20 (0.73–1.98)
Noncategorized agents	53	7	0.87 (0.40–1.87)	0.96 (0.44–2.07)
Calcium channel blocker	556	86	Referent	Referent

Béta-bloquants dans l'Hypertension portale

Modalités pratiques

- Indication, contre indications

- Dose, alternative thérapeutique, compliance .. (privilégier forme retard 1x/j !!)

- Surveillance

- Objectif: fréquence cardiaque 50-60/min

- Critère de « réponse »

- → mesure du gradient de pression (HVPG) sous BB (< 20% ou HVPG < 12 mmHg)....

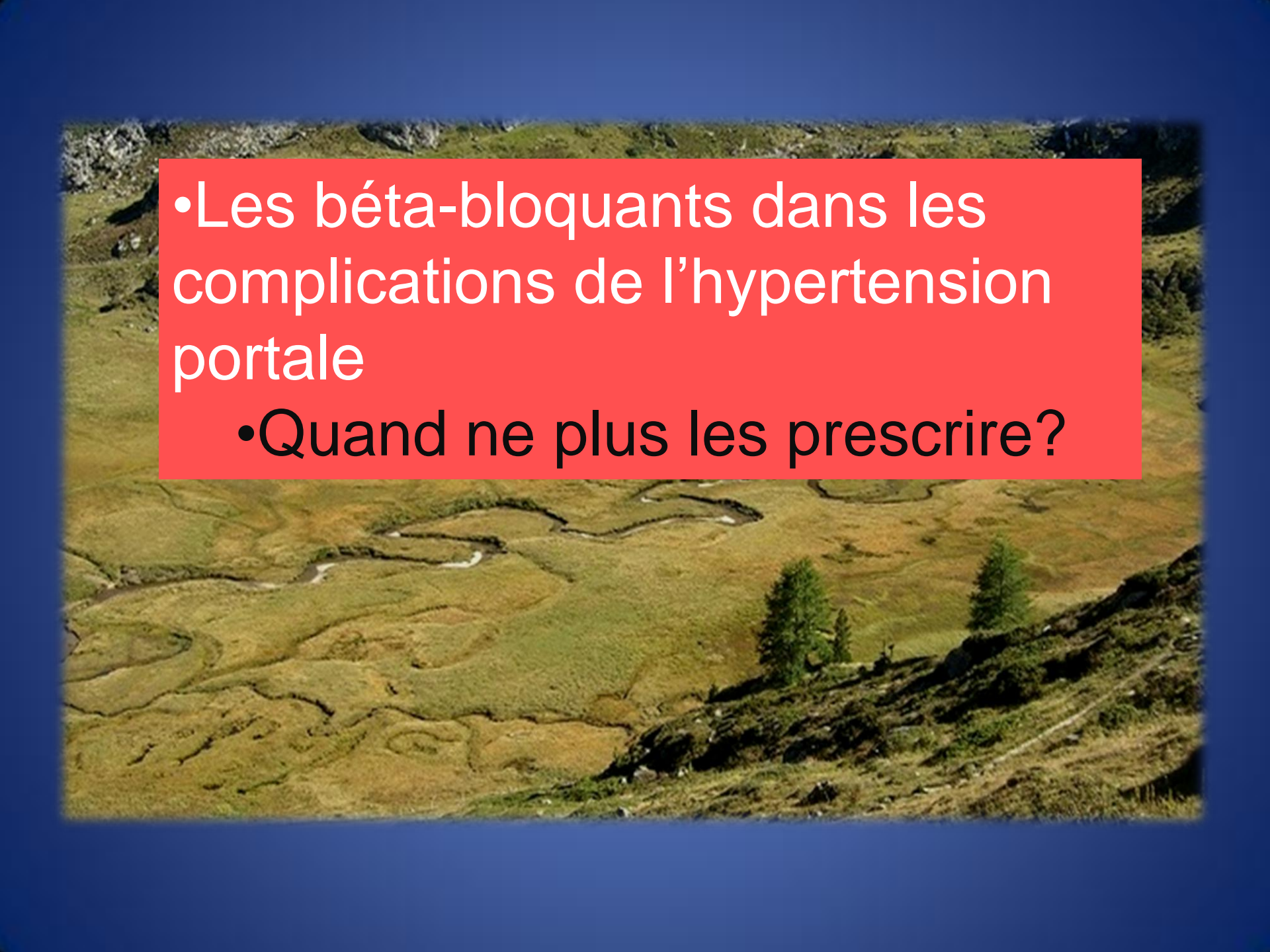
- → tests non invasifs (Fibroscan)?...

- Paramètres: pls, TA, fonction hépatique + rénale, ascite

- **Comment arrêter** (compliance, TA syst < 90 mmHg, SHR, ascite++, hémorragie digestive)?

- Sevrage progressif sur 48-72h (rebond de pression portale..!)





• Les bêta-bloquants dans les complications de l'hypertension portale

• Quand ne plus les prescrire?

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

Thomas Sersté,^{1,2,3} Christian Melot,⁴ Claire Francoz,^{1,2,5} François Durand,^{1,2,5} Pierre-Emmanuel Rautou,^{1,2} Dominique Valla,^{1,2,5} Richard Moreau,^{1,2,5*} and Didier Lebrec,^{1,2,5*}

...ces données suggèrent que les BB- devraient être contre indiqués chez ces patients...!

EASL 2013: P.Calès

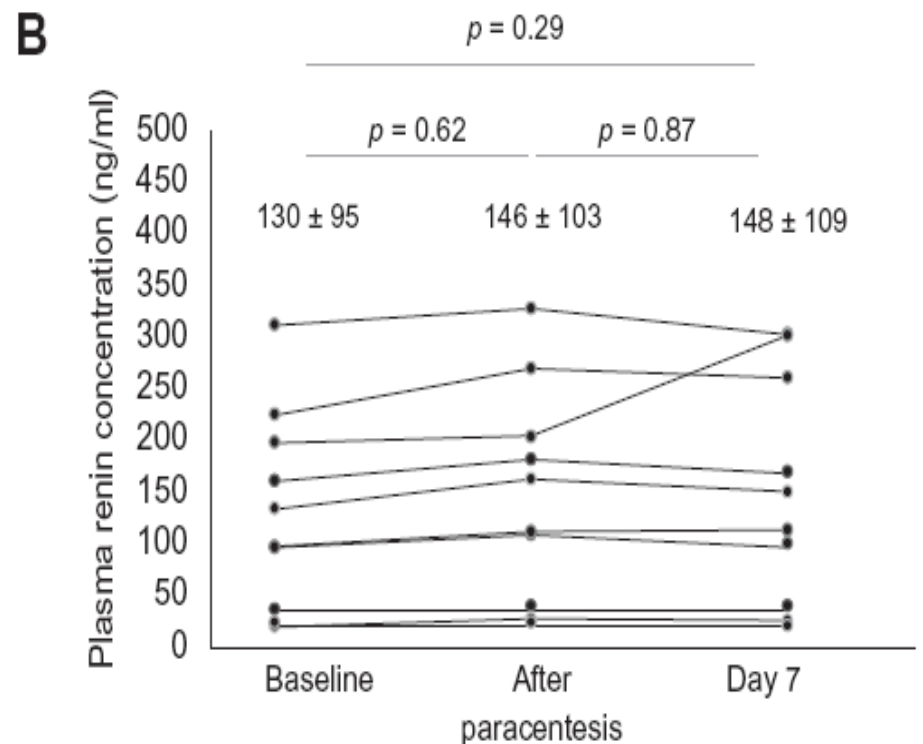
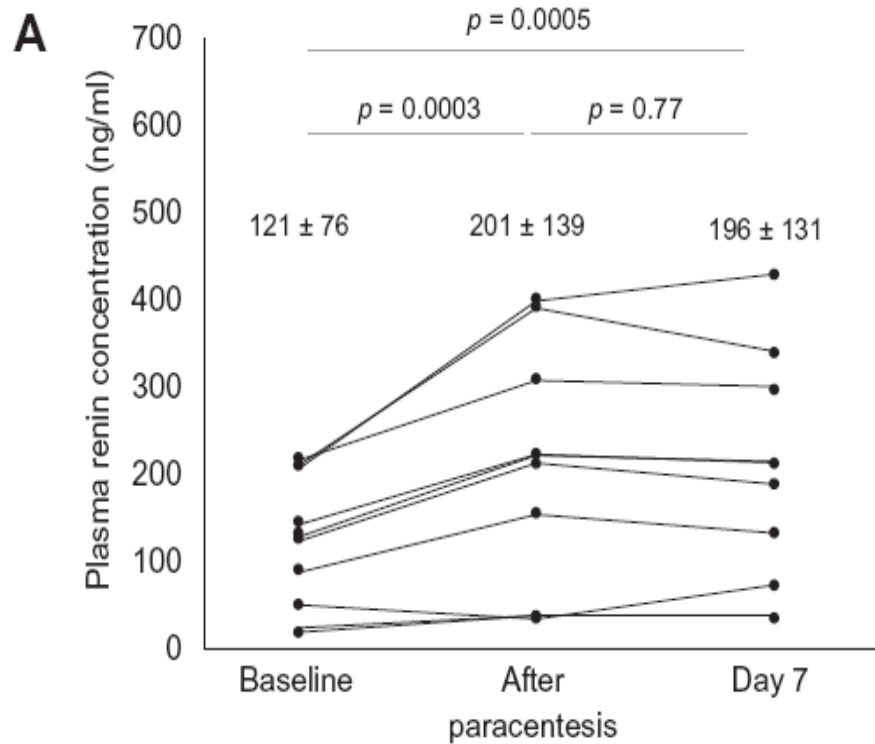
N=361 (cirrhose OH et B-Bloquants)

Amélioration de la survie lors de cirrhose compensée
Réduction de la survie si cirrhose décompensée

	6	12	18	24	30	36	42	48
Patients at risk : 74 (No beta-blockers)	63	34	21	15	11	8	6	1
Patients at risk : 77 (Beta-blockers)	33	10	5	2	1			

Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: A cross-over study

Thomas Sersté^{1,2,3}, Claire Francoz^{1,2,4}, François Durand^{1,2,4}, Pierre-Emmanuel Rautou^{1,2}, Christian Melot⁵, Dominique Valla^{1,2,4}, Richard Moreau^{1,2,4,†}, Didier Lebrec^{1,2,4,*†}



Même patients avec (panel A) puis sans (panel B) bêtabloquants

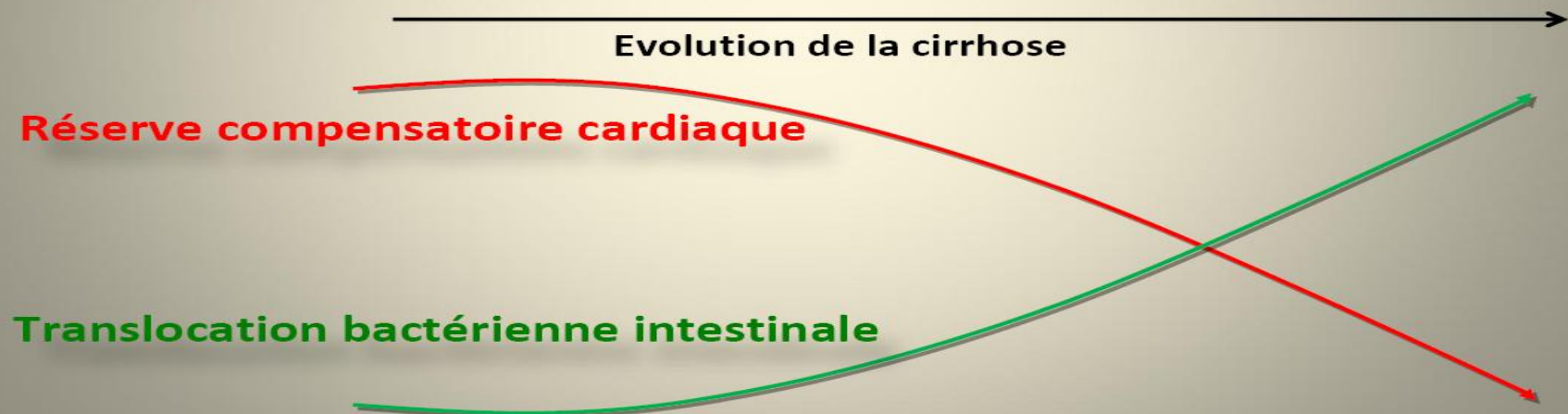
Hypothèse de la « fenêtre thérapeutique » avec les bêta-bloquants dans la cirrhose

- Pas de translocation bactérienne
- Pas d'activation du SRAA
- Bonne fonction cardiaque

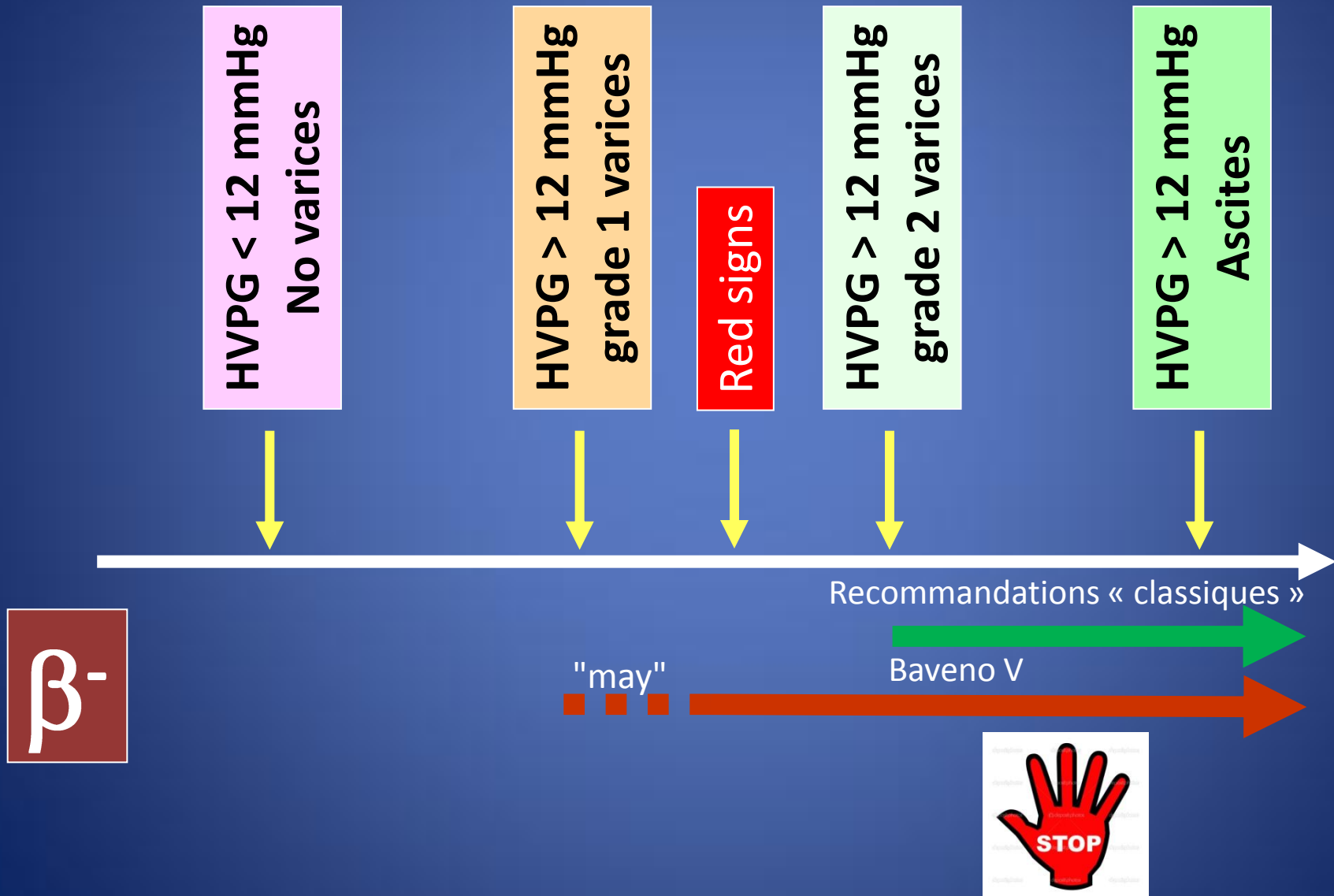
- VO grade 2-3
- Risque de translocation bactérienne
- Fonction cardiaque préservée, bonne perfusion d'organes


- Risque de translocation bactérienne
- Forte activation du SRAA
- Fonction cardiaque limitée
- Perfusion d'organes limitée

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

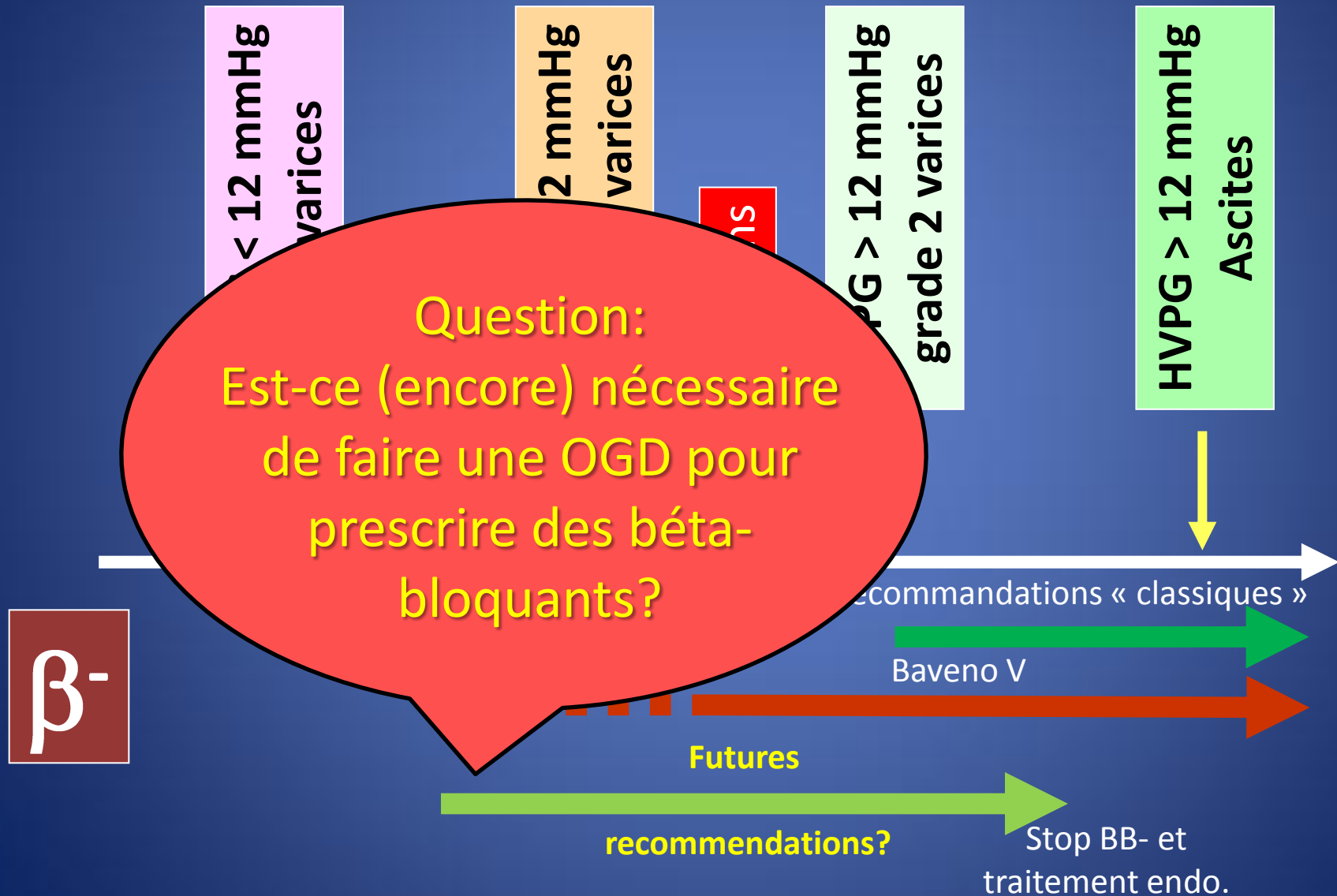


Les bêtabloquants dans la cirrhose

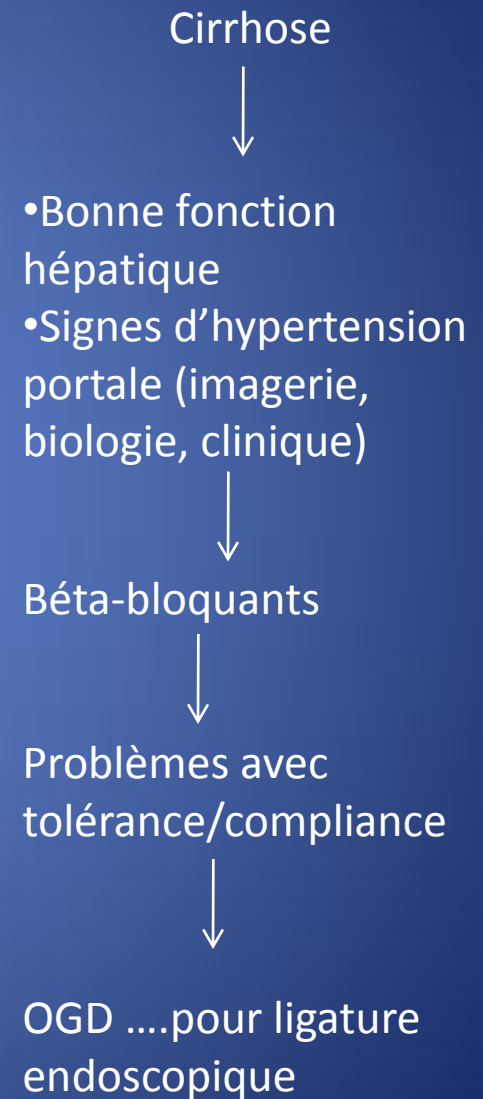
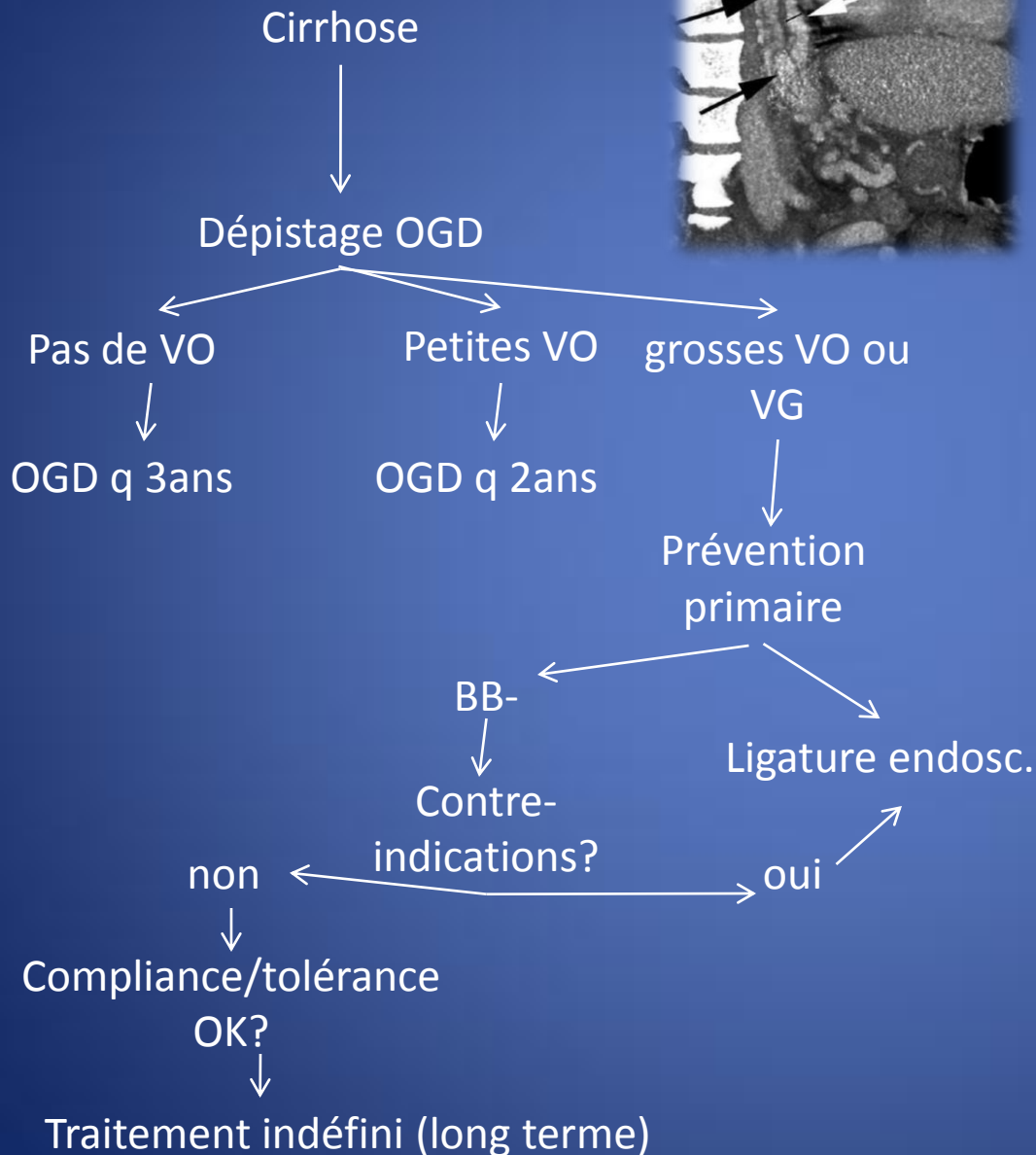
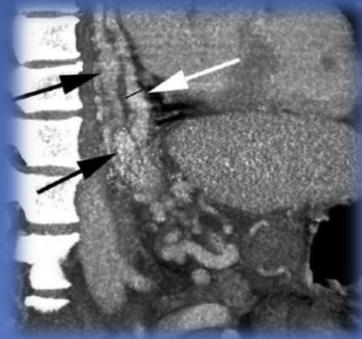


- 
- A landscape photograph of a valley with a winding river, overlaid with a list of topics. The background shows a wide valley with a river meandering through it, surrounded by green and brownish hills under a clear blue sky. The text is overlaid on the left side of the image.
- Introduction et généralités
 - Les bêta-bloquants dans les complications de l'hypertension portale
 - Quand les prescrire..
 - Quand ne plus les prescrire..
 - **Perspectives**

Les bêtabloquants dans la cirrhose



Une attitude à proposer?



Conclusions (encore) personnelles

- ✓ Donnez des β - aux malades atteints de cirrhose compensée: « *l'aspirine de l'hépatologue* »
- ✓ L'OGD devrait être proposée aux
 - Patients intolérants ou non-observants des β -
 - Dont le CT-scan (s'il est fait) ne permet pas d'exclure la présence de grosses VO
 - ..et pour ligaturer dans le même temps

Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol

Thomas Reiberger,¹ Gregor Ulbrich,² Arnulf Ferlitsch,¹ Berit Anna Payer,¹ Philipp Schwabl,¹ Matthias Pinter,¹ Birgit B Heinisch,¹ Michael Trauner,¹ Ludwig Kramer,² Markus Peck-Radosavljevic,¹ Vienna Hepatic Hemodynamic Lab

n=104, âge moyen 53 ans, Child A/B/C : 60/30/10%

Propranolol suivi de mesures hémodynamiques → réponse/non réponse

Carvedilol si non réponse

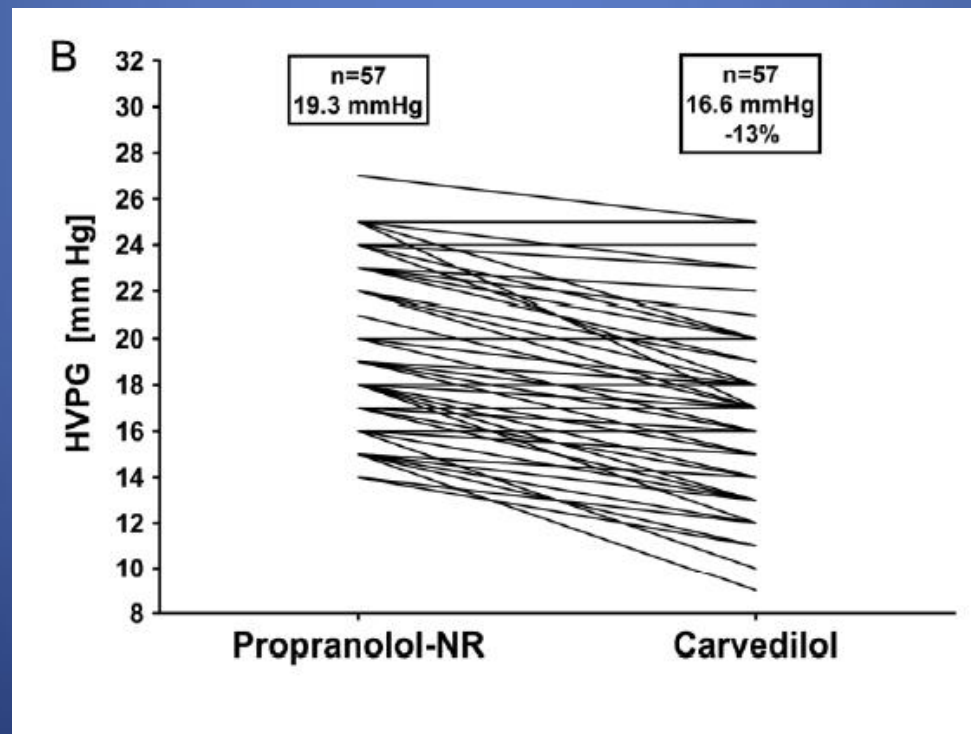


Table 2 Haemodynamic effects of propranolol and carvedilol

	Baseline N=104	Propranolol N=94	Carvedilol N=67	p Value* propranolol vs carvedilol
HVPG (mm Hg)	20.5±4.0	18.1±3.8	16.4±2.8	<0.01
Change in HVPG (%)	N/A	-12±12	-19±11	<0.01
MAP (mm Hg)	101±14	88±14	83±14	0.457
Change in MAP (%)	N/A	-11±14	-14±14	0.452
HR (bpm)	83±15	62±10	66±10	0.203
Change in HR (%)	N/A	-23±12	-17±15	0.091

*p Value for Wilcoxon matched pairs test.

bpm, beats per minute; HR, heart rate; HVPG, hepatic venous pressure gradient; MAP, mean arterial pressure; N/A, not applicable.

Une baisse de la pression portale (=HVPG) **plus marquée** sous carvedilol

Non réponse au propranolol → réduction de pression portale de 13%

Pression artérielle moyenne: -14mmHg (Carv) vs -11 mmHg (Propr):

Non significatif (..)

Suivi de 19 mois: **moins d'hémorragie, moins de décompensation** chez répondeurs (P ou C)!

Bé

appears that at low doses of carvedilol are quite safe and easy to administer. Unfortunately, the clinical efficacy of carvedilol at these doses remains to be proven. In light of these studies, carvedilol should not be used to prevent variceal rebleeding outside clinical trials. Yet, it is likely that carvedilol would be finally proven to be extremely useful in PH. At least our own unpublished observations and recent presentations at international meetings coincide in suggesting that it is effective in primary prophylaxis, where it may become the beta-blocker of choice (if these preliminary reports are confirmed in fully published investigations). Certainly, the issue of its potential use for secondary prophylaxis requires the matter to be addressed by additional clinical studies. I favor a design comparing endoscopic band ligation (EBL) plus propranolol/nadolol versus EBL plus carvedilol, preferably in double-blind conditions and assessing the effect of treatments on HVPG.

ortale
ol?

	xi	Nbre prise/j
Carvedilol		
Child A		2
Child B (C)	?	1 à 2

Commentaire, Hepatology 2013

JAIME BOSCH, M.D., PH.D., F.R.C.P.
*Hepatic Hemodynamic Laboratory
 Liver Unit*



Journées pluridisciplinaires de pathologie hépatobiliaire, pancréatique et digestive 2013

SAVE THE DATE
28 et 29 novembre 2013

IATA CENTER-GENEVE

Service de gastroentérologie et hépatologie

Service de chirurgie viscérale

Service de transplantation

Service de pathologie clinique

Service de radiologie

Service d'oncologie

Programme disponible sur www.hepatogastro.ch