

Quelle prévention pour les hémorragies digestives dues à l'hypertension portale?

Didier Lebrec
Jacques Belghiti

Pour prévenir les hémorragies digestives dues à l'hypertension portale, on dispose maintenant d'un traitement endoscopique, la sclérose des varices œsophagiennes, et d'un traitement médical, les β -bloquants. Quelle est la place de ces nouveaux venus? Quel rôle garde la chirurgie? Un médecin et un chirurgien tentent de répondre à ces questions.
Didier Lebrec

La prévention médicale et endoscopique

Les hémorragies digestives par ruptures de varices œsophagiennes ou gastriques ou par érosions gastriques aiguës sont des complications fréquentes et graves de l'hypertension portale. Environ un malade sur trois hospitalisé en raison d'une cirrhose — la cause la plus fréquente d'hypertension portale dans les pays occidentaux — est admis pour une hémorragie digestive et près de la moitié d'entre eux décèdent de cette hémorragie ou de ses complications. Il est bien établi que la survie de ces malades dépend surtout du degré de l'insuffisance hépatocellulaire [1]. La prévention des hémorragies digestives liées à l'hypertension portale et de leurs récurrences a donc un intérêt majeur chez les malades atteints de cirrhose [2]. Jusqu'à présent, peu d'études de la prophylaxie des hémorragies digestives ont été rapportées. En revanche, de nombreux essais contrôlés de la prévention des récurrences hémorragiques chez les malades atteints de cirrhose ont été publiés ces dernières années. Ceux-ci ont été faits chez des malades sans ou avec peu d'insuffisance hépatocellulaire et ces malades ont été sélectionnés le plus souvent quatre à huit jours après l'épisode aigu hémorragique. La prévention plus précoce, et les malades ayant une insuffisance hépatocellulaire grave posent des problèmes particuliers qui ne seront pas étudiés dans cette analyse. La sélection des malades atteints de cirrhose (en fonction du degré de l'insuffisance hépatocellu-

laire) et le moment de l'inclusion dans un essai (par rapport à l'hémorragie) jouent un rôle important dans l'efficacité de la prévention. L'appréciation de l'efficacité d'un traitement dépend en partie du groupe témoin, c'est-à-dire de l'histoire naturelle des récurrences hémorragiques. L'analyse de quelques groupes de malades cirrhotiques ayant reçu un placebo montre que le risque de récurrences hémorragiques est de près de 50% à six mois et de 75% à deux ans (voir figure). Il faut souligner que le risque à deux ans est identique dans toutes les études, mais il est très variable à six mois ou à un an. Ainsi, le résultat d'un traitement peut être considéré comme efficace ou inefficace selon que les malades du « groupe placebo » ont un nombre élevé ou faible de récurrences hémorragiques. Il existe actuellement trois types de prévention des récurrences hémorragiques : le premier, médical, a pour but de diminuer la pression portale; le second, endoscopique, consiste à scléroser ou obstruer les varices œsophagiennes; le troisième est l'intervention chirurgicale. Il est bien établi que le traitement chirurgical est le plus efficace dans la prévention des récurrences hémorragiques, mais malheureusement il comporte un risque imprévisible, de 30% environ, d'encéphalopathie hépatique. Il est évident que ces trois types de prévention doivent être accompagnés de l'arrêt de l'intoxication alcoolique chez les éthyliques et d'un traitement des autres complications de la maladie du foie (ascite, infection) qui pourraient jouer un rôle dans la survenue d'une hémorragie digestive. Le principe du traitement médical est de diminuer de façon permanente la pression portale. Bien que chez les malades atteints de

RÉFÉRENCES

1. Bernuau J, Rueff B. Treatment of acute variceal bleeding. *Clin Gastroenterol* 1985; 14 : 185-207.
2. Conn HO. Ideal treatment of portal hypertension in 1985. *Clin Gastroenterol* 1985; 14 : 259-88.
3. Lebrec D, de Fleury P, Rueff B, Nahum H, Benhamou J-P. Portal hypertension, size of esophageal varices and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1980; 79 : 1139-44.
4. Lebrec D, Nouel O, Corbic M, Benhamou J-P. Propranolol—a medical treatment for portal hypertension? *Lancet* 1980; ii : 180-2.
5. Lebrec D, Poynard T, Hillon P, Benhamou J-P. Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1981; 305 : 1371-4.

cirrhose, il ne soit pas possible de sélectionner ceux à haut risque hémorragique en fonction du degré de l'hypertension portale [3], il est bien établi que la diminution de la pression portale réduit le risque d'hémorragie. Cette pression portale dépend de deux facteurs : la résistance vasculaire intrahépatique et le débit sanguin dans le territoire porte. Actuellement, il n'existe pas de substance capable d'abaisser la résistance vasculaire. En revanche, il est possible d'abaisser la pression portale en diminuant le débit sanguin dans le territoire porte, qui est une fraction du débit cardiaque. En effet, il a été démontré d'une part, que la diminution du débit cardiaque par le propranolol — un β -bloquant non cardiosélectif — était associée à un abaissement de la pression portale chez les malades atteints de cirrhose et que, d'autre part, cet abaissement persistait comme celui du débit cardiaque [4]. Il a été également démontré que la diminution de la pression portale ne dépendait pas uniquement de la baisse du débit cardiaque mais aussi de facteurs extracardiaques qui pourraient être une vasoconstriction dans le territoire porte. A partir de ces résultats hémodynamiques, une étude contrôlée de la prévention des récurrences hémorragiques chez les malades atteints de cirrhose a été entreprise [5]. Tous les malades de cette étude étaient en bonne condition, en particulier ils n'avaient ni ictère, ni ascite, ni encéphalopathie hépatique ou, si ces signes étaient présents, ils étaient modérés et transitoires. Les malades sélectionnés quatre à huit jours après l'hémorragie digestive ont été répartis par tirage au sort en deux groupes. Les malades du premier groupe ont reçu du propranolol deux fois par jour à une dose qui diminuait la fréquence cardiaque de repos pendant douze heures de 25 % environ. Les malades du deuxième groupe ont reçu un comprimé de placebo deux fois par jour. Ces malades ont été suivis pendant deux ans. Cette étude a montré une différence significative dans l'incidence des récurrences hémorragiques entre les deux groupes puisque 20 % environ des malades recevant du propranolol ont ressaigné dans les deux ans qui ont

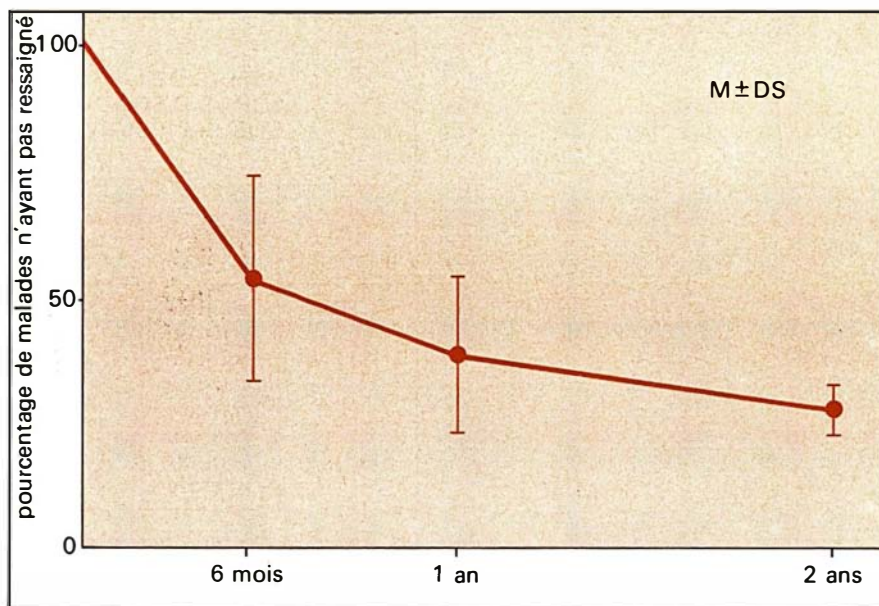


Figure. Histoire naturelle des récurrences hémorragiques chez les malades atteints de cirrhose en bonne condition (les récurrences hémorragiques précoces ne figurent pas sur le diagramme).

suivi l'inclusion dans l'étude, alors que 70 % des malades du « groupe placebo » ont ressaigné pendant cette période (tableau I). Cette étude a également montré une survie significativement plus élevée chez les malades recevant du propranolol que chez ceux recevant le placebo. Une étude anglaise plus récente n'a pas confirmé ces résultats puisqu'elle n'a pas retrouvé de différence significative dans l'incidence des récurrences hémorragiques entre les deux groupes [6]. Bien que le nombre de malades soit trop petit pour déterminer les raisons de la

discordance des résultats, il faut noter d'une part que la sélection des malades a été différente entre les deux études et d'autre part qu'il existe des différences dans le pourcentage des récurrences hémorragiques à six mois entre les deux « groupes placebo » (tableau I). Une nouvelle étude prospective a montré que chez les malades recevant du propranolol, les récurrences hémorragiques étaient corrélées à la survenue d'un carcinome hépatocellulaire et à l'absence d'observance du traitement β -bloquant [7]. Il faut enfin souligner que le propranolol est bien

[réf.]	traitement	nombre de malades	récidives hémorragiques (%)			survie (%)
			6 mois	1 an	2 ans	2 ans
[6]	placebo	22	20	44	69	77
	propranolol	26	35	46	73	85
[9]	placebo	36	44	58	68	57
	propranolol	38	8 (a)	13 (a)	21 (a)	90 (b)

(a) Significativement différent du « groupe placebo » ($p < 0,001$).

(b) Significativement différent du « groupe placebo » ($p < 0,02$).

RÉFÉRENCES

6. Burroughs AK, Jenkins WJ, Sherlock S, *et al.* Controlled trial of propranolol for the prevention of recurrent variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1983; 309 : 1539-42.
7. Poynard T, Lebrech D, Hillon P, *et al.* Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis : a prospective study of covariables associated with rebleeding. *Hepatology* 1984; 4 : 109-1.
8. Conn HO. Endoscopic sclerotherapy : an analysis of variants. *Hepatology* 1983; 3 : 769-71.
9. Lebrech D, Poynard T, Bernuau J, *et al.* A randomized controlled study of propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis : a final report. *Hepatology* 1984; 4 : 365-8.
10. Macdougall BRD, Westaby D, Theodossi A, Dawson JL, Williams R. Increased long-term survival in variceal haemorrhage using injection sclerotherapy. Results of a controlled trial. *Lancet* 1982; i : 124-7.
11. Terblanche J, Bornman PC, Kahn D, *et al.* Failure of repeated injection sclerotherapy to improve long term survival after oesophageal variceal bleeding. *Lancet* 1983; ii : 1328-32.
12. Witzel L, Wolbergs E. Prospektive kontrollierte Studie einer para- und intravarikösen Verödungstherapie bei Ösophagusvarizen. *Schweiz Med Wochenschr* 1984; 114 : 599-601.
13. The Copenhagen Esophageal Varices Sclerotherapy Project. Sclerotherapy after first variceal hemorrhage in cirrhosis. A randomized multicenter trial. *N Engl J Med* 1984; 311 : 1594-600.
14. Galambos JT. Esophageal variceal haemorrhage : diagnosis and an overview of treatment. *Semin Liver Dis* 1982; 2 : 211-26.

[réf.]	traitement	nombre de malades	récidives	survie (%)
			hémorragiques (%) 1 an	2 ans
[10]	contrôle	56	75	48
[11] (b)	sclérose	51	43 (a)	75 (a)
	contrôle	38	77	46
[12]	sclérose	37	58	45
	contrôle	63	77	61
[13] (b)	sclérose	63	48 (b)	48
	contrôle	94	54	36
	sclérose	93	48	25 (b)

(a) Significativement différent du groupe contrôle.

(b) Malades non sélectionnés entrés dans l'étude 24 heures après l'hémorragie.

supporté chez les malades atteints de cirrhose et que les effets indésirables sont rares et le plus souvent mineurs. L'administration de propranolol n'a pas entraîné d'insuffisance hépatocellulaire ou d'insuffisance rénale liées aux modifications hémodynamiques.

Les mécanismes d'action et les résultats du traitement endoscopique sont beaucoup plus simples à analyser que ceux du traitement médical. Le but de cette technique est soit d'induire des lésions fibreuses des varices œsophagiennes à l'aide d'un « agent détergent » injecté dans les varices ou autour de celles-ci, soit d'obstruer les varices à l'aide d'une « colle ». Il existe de nombreuses techniques et substances différentes capables de scléroser les varices œsophagiennes [8]. Jusqu'à présent, aucune méthode n'a montré une supériorité par rapport à une autre : il est probable que les résultats de ces méthodes soient semblables et qu'ils dépendent surtout de l'expérience du médecin qui effectue l'examen. Plusieurs séances sont nécessaires, généralement de trois à huit. La plupart des études contrôlées ont montré que les scléroses des varices œsophagiennes diminuaient de façon significative le risque de récidives hémorragiques chez les malades atteints de cirrhose (tableau II). Il faut toutefois souligner que ce risque demeure relativement élevé puisqu'il est d'environ 40 % dans les deux ans qui suivent

l'inclusion. Une différence significative de la survie des malades a été observée dans deux études et n'a pas été retrouvée dans les autres essais (tableau II). Les effets indésirables après sclérose de varices dépendent de la réaction inflammatoire aux points de ponction. Environ 20 % de malades développent des ulcérations de l'œsophage; celles-ci peuvent être responsables de douleurs mais peuvent être aussi asymptomatiques. D'autres complications majeures ou mineures peuvent survenir [8].

En conclusion, à partir de ces différentes études, il semble raisonnable de prescrire du propranolol à un malade en bonne condition et capable de s'astreindre au traitement, à la dose nécessaire pour obtenir un blocage β -adrénergique efficace. En cas d'échec de ce traitement ou en cas d'inobservance, des scléroses de varices ou une dérivation porto-systémique chirurgicale doivent être proposées. Enfin, si le malade est en mauvaise condition, la sclérose des varices semble être actuellement le moins mauvais traitement. Dans tous les cas, l'arrêt de l'intoxication alcoolique doit être demandé.

Didier Lebrech,

Chargé de recherches à l'Inserm.
Unité de recherches de physiopathologie hépatique (U24),
et service d'hépatologie, hôpital
Beaujon, 92118 Clichy cedex.