

# **PRÉVENTION DES HÉMORRAGIES VARIQUEUSES**

*Arnaud PAUWELS - Hôpital Saint-Antoine – Centre Hospitalier de Gonesse*

Le traitement préventif des hémorragies variqueuses s'affine. Le Consensus français (1), fin 2003, avait laissé quelques zones d'ombre. Celui de Baveno IV (2), en avril 2005, a permis d'évoluer vers plus de simplicité et de pragmatisme.

## **Dépistage des varices**

La prévention des hémorragies variqueuses est un enjeu important. En cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère, la mortalité reste élevée, de l'ordre de 30 % (3). Chez les malades sans insuffisance hépatocellulaire, si la mortalité est pratiquement nulle, la morbidité n'est pas négligeable (hospitalisation, transfusions, risque de complications notamment iatrogènes).

En conséquence, tous les malades doivent avoir une endoscopie pour recherche de varices au moment du diagnostic de la cirrhose (1, 2). En l'absence de varices, l'endoscopie doit être répétée tous les 3 ans (1). En cas de petites varices, l'intervalle recommandé est de 2 ans. Il doit être ramené à 1 an en cas de cirrhose alcoolique et/ou d'insuffisance hépatocellulaire sévère. En cas de moyennes ou grosses varices, il n'y a aucun intérêt à répéter l'endoscopie.

## **Prévention pré-primaire**

L'augmentation du gradient de pression hépatique (GPH) au-dessus de 10 mmHg est prédictive de l'apparition des varices. Chez les malades cirrhotiques sans varices oesophagiennes, une réduction de 10 % du GPH réduit de moitié le risque d'apparition de varices et de première hémorragie (4). Pour autant, les études de prévention pré-primaire par les  $\beta$ -bloquants n'ont pas été concluantes, probablement en raison d'une efficacité insuffisante de ces médicaments, mais peut-être aussi en raison d'un effet délétère en cas de mauvaise observance.

En conséquence, il n'y a pas d'indication, actuellement, à traiter les malades pour prévenir l'apparition des varices (2).

## **Prévention primaire**

Deux traitements ont fait la preuve de leur efficacité dans la prévention primaire des hémorragies variqueuses. L'un est médicamenteux, correspondant aux  $\beta$ -bloquants non-cardiosélectifs (propranolol et nadolol). L'autre est endoscopique, représenté actuellement par la ligature des varices oesophagiennes qui a supplanté la sclérothérapie. Ces deux traitements ont été comparés dans 8 essais randomisés chez des malades cirrhotiques avec moyennes ou grosses varices. La méta-analyse de ces essais a conclu que la ligature était supérieure aux  $\beta$ -bloquants pour la prévention de la première hémorragie (RR 0,69 [0,49-0,96]) et le risque d'effets secondaires sévères (RR 0,34 [0,17-0,69]), mais il n'y avait pas de différence en termes de mortalité liée à l'hémorragie (RR 0,84 [0,44-1,61]) (5).

Les recommandations actuelles sont donc les suivantes. En cas de moyennes ou de grosses varices, on a le choix entre les  $\beta$ -bloquants et la ligature endoscopique des varices oesophagiennes. Les  $\beta$ -bloquants sont recommandés en première intention en raison d'une part, de leur moindre coût et de leur simplicité de mise en oeuvre, et d'autre part, de l'incertitude concernant l'efficacité de la ligature à long terme (1, 2). En effet, après éradication, une réapparition des varices est observée dans environ 30 % des cas après un suivi de 18 mois. En cas de contre-indication ou d'intolérance aux  $\beta$ -bloquants, ou de mauvaise observance, la ligature des varices oesophagiennes est recommandée (1, 2). En cas de petites varices, un traitement par  $\beta$ -bloquant peut être institué, notamment s'il existe des signes rouges et chez les malades Child C, mais des études sont nécessaires avant que cette recommandation soit formelle (2).

Les experts réunis à Baveno ne sont pas allés plus loin dans leurs recommandations. Mais est-il raisonnable de proposer le même traitement préventif quelque soit l'aspect des varices et la gravité de la maladie hépatique sous-jacente ? Chaque malade invite à se poser deux questions : quel est son risque hémorragique ? quel est le risque de décès en cas d'hémorragie ? Le risque hémorragique peut être évalué par 3 paramètres simples : la taille des varices, la présence de signes rouges, et la gravité de la cirrhose. Si l'on se reporte aux travaux du North Italian Endoscopic Club (NIEC) (6), la probabilité à 1 an de première hémorragie variqueuse est de 10 % pour un malade Child A avec des varices moyennes sans signes rouges, et de 76 % pour un malade Child C avec de grosses varices présentant de nombreux signes rouges (Tableau 1). Le risque de décès en cas d'hémorragie est lié à la gravité de la cirrhose. Dans la série de Saint-Antoine, en 2000, la mortalité d'une hémorragie variqueuse était de 32 % chez les malades Child C, alors qu'elle était nulle chez les malades Child A (3).

L'enjeu est donc très différent selon les malades. Chez ceux qui sont à haut risque hémorragique, les  $\beta$ -bloquants offrent-ils une prévention suffisante ? Un essai randomisé publié en avril dernier dans *Gastroenterology* permet d'en douter (7). Cette étude comparait ligature et propranolol en prévention primaire chez des malades cirrhotiques ayant des varices à haut risque de saignement. L'essai a été prématurément interrompu, après une analyse intermédiaire, en raison d'un nombre d'hémorragies variqueuses et d'une mortalité significativement plus élevés dans le groupe propranolol. Sur ces données, il n'est probablement pas déraisonnable d'envisager d'emblée un traitement par ligature chez les malades à haut risque.

## **Prévention secondaire**

Après une hémorragie variqueuse, une prévention secondaire doit être proposée à tous les malades. Deux traitements, les  $\beta$ -bloquants et la ligature des varices oesophagiennes, diminuent le risque de récurrence hémorragique et améliorent la survie. Il est maintenant bien démontré qu'il ne faut pas associer ligature et sclérothérapie : cela augmente les effets indésirables du traitement endoscopique, sans apporter de bénéfice (8).

Dans la pratique clinique,  $\beta$ -bloquants et ligature sont souvent associés. Deux essais, l'un publié en 2000 (9), l'autre cette année (10), suggèrent un bénéfice de cette association par rapport à la ligature seule, avec une diminution de la récurrence hémorragique (de 51 et 63 %, respectivement) et de la réapparition des varices après éradication (de 48 et 30%, respectivement).

Si bien que, du Consensus français à Baveno IV, un pas a été franchi dans les recommandations. Chez les malades qui ne recevaient pas de prophylaxie primaire, il est maintenant dit que l'association des  $\beta$ -bloquants et de la ligature est probablement le meilleur traitement préventif de la récurrence hémorragique, même si d'autres études sont nécessaires pour le confirmer (2). Chez ceux qui étaient déjà sous  $\beta$ -bloquant, un traitement par ligature doit être associé (et non pas substitué) (2). En cas de contre-indication ou d'intolérance aux  $\beta$ -bloquants, la ligature est utilisée seule.

La prophylaxie secondaire doit être débutée le plus tôt possible, à partir de J6 du saignement index. En cas d'échec de l'association  $\beta$ -bloquant + ligature à prévenir une récurrence hémorragique, la mise en place d'un TIPS doit être envisagée. En cas d'impossibilité, il faut essayer d'optimiser le traitement endoscopique. Chez les malades Child B/C, la transplantation doit être discutée.

### Prise en charge de la maladie hépatique sous-jacente

*Last but not the least*, le traitement de la maladie hépatique sous-jacente est primordial pour la prévention des hémorragies variqueuses. Le sevrage alcoolique, le contrôle d'une hépatite chronique par un traitement anti-viral ou corticoïde, s'accompagnent d'une diminution du GPH. L'effet d'un suivi régulier ne doit pas être sous-estimé : dans l'étude de Gao et al., après 1 an de suivi, une diminution du GPH supérieure à 10 % était observée chez 53 % des malades traités par  $\beta$ -bloquant, mais également chez 38 % des malades recevant le placebo (4). Mieux vaut une prévention moyenne par  $\beta$ -bloquant seul et un suivi régulier qu'une prévention idéale par ligature multipliant les contrôles endoscopiques ... et faisant fuir le malade.

### En conclusion

? Dépister les varices  
 ? Pas de prévention pré-primaire  
 ? Prévention primaire :  $\beta$ -bloquant **ou** ligature  
     Petites varices :  $\beta$ -bloquant si signes rouges et/ou Child C  
     Moyennes ou grosses varices :  
         si faible risque (Child A-B, varices moyennes, pas/peu de signes rouges) :  $\beta$ -bloquant  
         si haut risque (Child C, grosses varices, signes rouges) : ligature  
 ? Prévention secondaire :  $\beta$ -bloquant **et** ligature ; si échec, TIPS  
 ? Importance de la prise en charge de la maladie sous-jacente +++

**Tableau 1.** Probabilité estimée à 1 an de première hémorragie variqueuse (index du NIEC).

Taille varices	Child A			Child B			Child C		
	Petites	Moy.	Grosses	Petites	Moy.	Grosses	Petites	Moy.	Grosses
<b>Signes rouges</b>									
Absents	6	10	15	10	16	26	20	30	42
Rares	8	12	19	15	23	33	28	38	54
Quelques	12	16	24	20	30	42	36	48	64
Nombreux	16	23	34	28	40	52	44	60	76

## Références

1. Conférence de consensus. Complications de l'hypertension portale chez l'adulte (Paris, 4-5 décembre 2003). *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: 135-52.
2. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43: 167-76.
3. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004; 40: 652-9.
4. Gao H, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Garcia-Pagan JC, et al. Changes in portal pressure are associated with the development of gastroesophageal varices in compensated cirrhotic patients. *Hepatology* 2005; 42 (Suppl.1): 235A.
5. Khuroo MS, Khuroo NS, Farahat KL, Khuroo YS, Sofi AA, Dahab ST. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 347-61.
6. The North Italian Endoscopic Club for the study and treatment of esophageal varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. *N Engl J Med* 1988; 319: 983-9.
7. Jutabha R, Jensen DM, Martin P, Savides T, Han SH, Gornbein J. Randomized study comparing banding and propranolol to prevent initial variceal hemorrhage in cirrhotics with high-risk esophageal varices. *Gastroenterology* 2005; 128: 870-81.
8. Karsan HA, Morton SC, Shekelle PG, Spiegel BM, Suttorp MJ, Edelstein MA, et al. Combination endoscopic band ligation and sclerotherapy compared with endoscopic band ligation alone for the secondary prophylaxis of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 399-406.
9. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Huang HC, Hsu PI, et al. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology* 2000; 32: 461-5.
10. de la Pena J, Brullet E, Sanchez-Hernandez E, Rivero M, Vergara M, Martin-Lorente JL, et al. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. *Hepatology* 2005; 41: 572-8.

**Docteur Arnaud PAUWELS**  
**Service d'Hépatologie**  
**Hôpital Saint Antoine**  
**184, rue du Faubourg Saint- Antoine**  
**75751 PARIS CEDEX 12**