

Prophylaxie secondaire de l'hémorragie digestive chez les cirrhotiques aux cliniques universitaires de Kinshasa.

Mbendi C.N.*¹, Mbendi S.N.¹

Abstract

Received:
April 9, 2015

Revised:
August 3, 2015

Published online:
September 27, 2015

Keywords:

Hepatic cirrhosis,
betablockers, digestive
haemorrhage, Kinshasa,
Democratic Republic of
the Congo

Secondary prophylaxis of gastrointestinal bleeding (hemorrhage) cirrhotic patients at Kinshasa University Teaching Hospital.

In The hepatic cirrhosis and its complications constitute the first condition of admission within the Division of Hepato-gastroenterology at the Kinshasa University Teaching Hospital. The aim of this study was to describe the epidemiologic and evolutive profile of the patients with hepatic cirrhosis with special reference to the secondary prophylaxis of digestive haemorrhage using non cardioselective betablockers treatment. This study is a historic cohort focused on patients admitted to the Division of Hepato-gastroenterology between January 1st, 1997 and December 31st, 2003. The evolution under betablockers (80mg of Propranolol per os per day) was assessed repeatedly at 1-week interval during the first month and monthly from the second month till the end of the study. Only 12 patients (7 men and 5 women) were treated by betablockers and evaluated. The mean age was 52.9±13.4 years (range 32 and 73 years). The incriminated etiology of hepatic cirrhosis comprised viral hepatitis in 7 cases (6 cases of hepatitis virus B vs 1 case of hepatitis virus C) and alcohol intake in 5 cases. Digestive haemorrhage was at upper level in 3 cases, at lower level in 2 cases and at both upper and lower levels in 7 cases. The median duration of betablockers treatment was 332.5 days (range 2 and 1095 days). The prognosis using CHILD-PUGH classification was defined as class B for 9 cases and class C for 3 cases. No digestive haemorrhage recurrence was observed in 67% of patients treated. The clinical outcome was defined by 3 deaths and 9 survivors. Among the 3 fatal cases, all males, 2 cases were in the CHILD-PUGH class C vs 1 case in CHILD-PUGH class B. Betablockers treatment was stopped in 2 patients with pronounced bradycardia (< 50 bpm).

This study outlights the difficulties of the management of decompensated hepatic cirrhosis using betablockers. The betablockers treatment prevention of digestive haemorrhage recurrence, a consequence of portal hypertension, is rather good.

¹ Service de Cardiologie, Département de Médecine Interne, Université de Kinshasa, B.P. 873, KINSHASA XI, Kinshasa, RD CONGO.

² Service d'Hépatogastroentérologie, Département de Médecine Interne, Université de Kinshasa, B.P. 873, KINSHASA XI, Kinshasa, RD CONGO.

* To whom correspondence should be addressed: chmbendi@yahoo.fr

INTRODUCTION

La cirrhose hépatique et ses complications occupent la première place des affections dans le service d'Hépatogastroentérologie des Cliniques Universitaires de Kinshasa [UNPUBLISHED DATA]. L'hypertension portale (HTP) est une des principales complications de la cirrhose. Elle est caractérisée par un

risque hémorragique élevé dû à la rupture de varices œsogastriques et essentiellement œsophagiennes (RVO), surtout dans l'année qui suit le diagnostic [VUILLEMIN, 2000].

En effet, 60 % des patients ayant une cirrhose ont des varices œsophagiennes [VUILLEMIN, 2000]. Les hémorragies par RVO représentent environ 70 % des

hémorragies digestives au cours de la cirrhose ; leur taux de mortalité (plus élevé que celui des autres causes d'hémorragies) est de 30 à 40 % lors du premier épisode en l'absence de traitement [VUILLEMIN, 2000].

Les faibles ressources économiques de la population rendent difficiles une meilleure prise en charge de ces patients ; surtout en cas d'hémorragie digestive par rupture des varices œsophagiennes.

Dans les pays développés, les choix thérapeutiques pour la prévention primaire ou secondaire de ces hémorragies sont multiples : bêtabloqueurs, sclérothérapie, ligature élastique. Tel n'est pas le cas dans les pays à ressources limitées où l'usage des bêtabloqueurs est la seule option disponible. Les bêtabloqueurs ont permis de réduire de 40 à 50 % le risque hémorragique et d'améliorer la mortalité globale de 20 % [POYNARD, 1991 ; GARCIA-PAGAN, 2001]. La sclérothérapie et la ligature élastique permettent d'obtenir l'hémostase dans près de 90 % des cas avec des complications plus rares pour la ligature [SILVAIN, 2002].

L'intérêt de cette étude est d'évaluer l'efficacité des bêtabloqueurs non cardiosélectifs dans la prise en charge des cirrhotiques à haut risque de récurrence hémorragique dans un pays où les traitements endoscopiques sont inexistantes.

L'objectif de ce travail est de décrire les aspects épidémiologiques et évolutifs des patients cirrhotiques sous prophylaxie secondaire de l'hémorragie digestive par les bêtabloqueurs non cardiosélectifs.

MATERIEL ET METHODES

Nature et cadre d'étude

Il s'est agi d'une cohorte historique des patients admis entre le 1er Janvier 1997 et le 31 Décembre 2003. Le Service d'Hépatogastroentérologie de Médecine Interne des Cliniques Universitaires de Kinshasa a servi de cadre à cette étude.

Population d'étude

Critères d'inclusion

Elle était composée des patients avec le diagnostic de cirrhose hépatique défini sur l'association d'arguments cliniques (foie ferme à bord inférieur tranchant, signes d'HTP), biologiques (taux de prothrombine bas, hypo albuminémie, thrombopénie) et échographiques (foie irrégulier, micronodulaire, signes d'HTP...) traités par bêtabloqueurs et en possession des conclusions de l'endoscopie digestive haute, suggestives de varices œsophagiennes sans saignement actif mais avec du sang dans l'estomac sans autre cause de saignement.

Critères de non inclusion

Les cirrhotiques avec asthme, insuffisance cardiaque sévère, trouble de conduction à l'électrocardiogramme, les diabétiques ayant tendance à l'hypoglycémie et ayant une artériopathie des membres inférieurs.

Collecte des données

L'examen systématique des dossiers médicaux retenus a permis d'obtenir, à partir d'une fiche d'enquête ad hoc, les renseignements indispensables à la présente étude.

Paramètres d'intérêt

Paramètres sociodémographiques : âge, genre, état civil et profession.

Paramètres cliniques : antécédents, symptomatologie.

Paramètres paracliniques : biologie (prothrombine, albumine, plaquettes), échographie, endoscopie digestive haute.

Evolution sous traitement.

Issue vitale.

Evaluation

Le pronostic de la cirrhose hépatique était défini à partir des critères cliniques et biologiques selon la classification de CHILD-PUGH:

Tableau I. Classification de CHILD-PUGH

	1 POINT	2 POINTS	3 POINTS
Bilirubine totale (µmol/l)	< 35	35 à 50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28 à 35	< 28
Prothrombine (%)	> 55	45 à 55	< 45
Ascite	Absente	Minime	Importante
Encéphalopathie	Absente	Minime	Coma

Légende : Stade A : 5 à 6 points Stade B : 7 à 9 points Stade C : 10 à 15 points

L'évolution des patients sous bêtabloqueurs (80 mg de Propranolol per os par 24 h) était assurée de manière répétitive à intervalles d'une semaine au cours du premier mois de suivi et ensuite mensuellement jusqu'à la fin de la présente étude. L'objectif sous bêtabloqueurs était de diminuer la fréquence cardiaque de 25% environ ou d'obtenir une fréquence cardiaque ne dépassant pas 55 battements par minute. La mesure de la fréquence cardiaque permet d'apprécier l'observance.

Analyses statistiques

Nous avons utilisé le logiciel Excel 2010 pour encoder les données et les analyses ont été effectuées sur SPSS 21.0.

Les données ont été présentées sous forme de fréquences, de moyenne \pm écart-type (avec extrêmes). Le test t de Student a été utilisé pour comparer les moyennes et le Chi carré pour les proportions. Le seuil de significativité était fixé à $p < 0,05$.

Tableau II. Caractéristiques sociodémographiques en fonction du genre

Variables	Tous (n=12, 100%)	Masculin (n=7, 58%)	Féminin (n=5, 42%)	p
Age				0,689
Moyenne \pm ET	52,9 \pm 13,4	52,7 \pm 15,0	53,2 \pm 12,4	
<50 ans	5(41,7)	3(42,9)	2(40,0)	
\geq 50 ans	7(58,3)	4(57,1)	3(60,0)	
Profession				0,636
Fonctionnaire	3(25,0)	2(28,6)	1(20,0)	
Sans profession	9(75,0)	5(71,4)	4(80,0)	
Etat civil				0,152
Marié	10(83,3)	7(100,0)	3(60,0)	
Célibataire	2(16,7)	0(0,0)	2(40,0)	

Extrêmes âge : 32 à 73 ans

RESULTATS ET DISCUSSION

Au total, 12 patients étaient examinés. La répartition des caractéristiques sociodémographiques en fonction de genre est présentée par le tableau I. Les hommes étaient majoritaires (58%), avec un sex ratio de 1H pour 1F; l'âge moyen des patients était de 52,9 \pm 13,4 ans, l'âge médian était de 55,5 ans (extrêmes : 32 et 73 ans), la majorité (58%) avaient un âge de 50 ans et plus. Trois quart des patients étaient sans profession, 83% étaient des mariés.

L'étiologie de la cirrhose hépatique était davantage virale qu'alcoolique : 7 cas d'hépatite virale (6 cas d'HVB et 1 cas d'HVC) et 5 cas d'hépatite alcoolique. L'hémorragie digestive était d'expression haute dans 3 cas, d'expression basse dans 2 cas et d'expression haute et basse dans 7 cas. Le pronostic des patients selon la classification de CHILD-PUGH répartissait 9 patients en classe B et 3 patients en classe C, les varices œsophagiennes étaient de stade 2 et 3.

Le tableau II résume les caractéristiques cliniques et évolutives des patients.

Les autres complications de la cirrhose étaient l'ascite chez 10 sur 12 patients, l'encéphalopathie hépatique (EH) chez 2 sur 12 patients et le carcinome hépatocellulaire (CHC) chez 1 sur 12 patients. Six patients (50%) ont eu une réduction de 25% du pouls,

cette réduction était plus notée chez les hommes que chez les femmes (71,4 vs 20% respectivement).

La durée médiane de traitement sous bêtabloqueurs était de 332,5 jours (extrêmes 2 et 1095 jours). Aucune récurrence hémorragique n'était observée chez 67% des patients traités. L'issue vitale était marquée par 3 décès contre 9 survivants. Parmi les 3 décédés, 2 étaient dans la classe C de CHILD-PUGH et 1 dans la classe B de CHILD-PUGH. Le traitement sous bêtabloqueurs était interrompu chez 2 patients ayant présenté une bradycardie prononcée (pouls < 50 battements / min). La durée de traitement de chaque patient décédé n'excédait pas 30 jours. Chez ces 3 patients décédés, tous du sexe masculin, l'hémorragie digestive s'était récidivée chez 2 patients et maîtrisée chez un seul patient. Les 4 cas de récurrence ont concerné 2 hommes et 2 femmes avec décès chez les 2 hommes.

L'échantillon de cette série était de 12 patients cirrhotiques sous bêta bloqueur. Notre taille d'échantillon est de loin inférieure à celle présentée par d'autres auteurs [GROSZMANN, 2005 ; GE, 2014; LEBREC, 1981; PASCAL, 1987].

Ce faible échantillon a été justifié par le coût élevé de l'endoscopie digestive haute, supporté à titre scientifique par le service d'Hépatogastroentérologie, les patients étant économiquement défavorisés.

Tableau III. Caractéristiques cliniques et évolutives en fonction du genre

Variables	Tous (n=12, 100%)	Masculin (n=7, 58%)	Féminin (n=5, 42%)	P
Hémorragie				0,576
Maitrisée	8(66,7)	5(71,4)	3(60,0)	
Récidive	4(33,3)	2(28,6)	2(40,0)	
Autres complications				0,081
Ascite	8(66,7)	6(85,7)	2(40,0)	
Ascite + EH	1(8,3)	0(0,0)	1(20,0)	
Ascite + EH + CHC	1(8,3)	1(14,3)	0(0,0)	
Pas de complication	2(16,7)	0(0,0)	2(40,0)	
Réduction de FC				0,121
Moyenne ± ET	25,6±11,3	27,1±14,6	23,4±4,3	
<25%	6(50,0)	2(28,6)	4(80,0)	
≥25%	6(50,0)	5(71,4)	1(20,0)	
Durée de traitement, jours	332,5(21,5 – 910)	30(7 – 880)	600(35 – 1034)	0,242
Issue vitale				0,159
Vivant	9(75,0)	4(57,1)	5(100,0)	
Décédé	3(25,0)	3(42,9)	0(0,0)	

Extrêmes ; Réduction FC : 8 à 57% ; Durée traitement : 2 à 1095 jours

En dépit de son faible échantillon, la présente étude montre une diminution des récurrences d'hémorragie digestive chez la majorité des patients cirrhotiques (67%). Cette étude est limitée par l'utilisation des bêtabloqueurs non cardiosélectifs seuls pour des raisons d'ordre économique.

Le traitement préventif des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes fait recours non seulement aux bêtabloqueurs non cardiosélectifs, mais surtout aux nitrates, à la sclérothérapie, à la ligature élastique, à l'anastomose porto systémique transjugulaire (TIPS) et à la chirurgie. Ce travail démontre la pauvreté des patients dont 9 patients sur 12 étaient sans emploi. Le seul moyen thérapeutique est le Propranolol, un bêtabloqueur non cardiosélectif.

Les bêta bloqueurs ont été reconnus dans la prévention des hémorragies variqueuses chez les cirrhotiques [GE, 2014; LEBREC, 1981; PASCAL, 1987; POYNARD, 1991; GARCIA-TSAO, 2010]. L'utilisation des bêta bloqueurs non cardiosélectifs dans la prévention secondaire des hémorragies variqueuses, a été introduite en 1981 [GE, 2014; LEBREC, 1981]. Des études supplémentaires ont élargi le rôle des bêta bloqueurs non cardiosélectifs en les incluant dans la prévention primaire des hémorragies variqueuses chez les patients avec cirrhoses connues et larges varices œsophagiennes [GE, 2014; PASCAL, 1987]. La prise en

charge avec les bêta bloqueurs a été reconnue pour son faible coût et son efficacité [GE, 2014; HAYE, 1990; IMPERIALE, 2007; SPIEGEL, 2003], et peut être aussi bénéfique dans la prévention d'autres complications de la cirrhose et de l'hypertension portale (gastropathie de l'hypertension portale) [GE, 2014; ABRALDES, 2003; PEREZ-AYUSO, 1991], et du développement de la péritonite bactérienne spontanée [GE, 2014; SENZOLO, 2009]. Toutefois, des études récentes ont attiré l'attention sur l'utilisation des bêta bloqueurs en cas de cirrhose décompensée [GE, 2014; SERSTE, 2010; SERSTE, 2011].

Contrairement à certains auteurs qui préconisent une dose unique de bêtabloqueur à libération prolongée soit 160 mg par jour [VUILLEMIN, 2000], le régime thérapeutique de la présente étude consistait à administrer 2 prises journalières de 40 mg de Propranolol soit toutes les 12 heures. De nombreuses études préconisent également ce régime en incluant une prise nocturne car les hémorragies par rupture des varices œsophagiennes surviennent fréquemment durant la nuit [SUGANO, 2001; NEVENS, 2004].

La sévérité de la cirrhose exprimée par la classification de CHILD-PUGH est l'un des facteurs de risque de survenue d'une hémorragie [THE NORTH ITALIAN ENDOSCOPIC CLUB FOR STUDY AND

TREATMENT OF ESOPHAGEAL VARICES, 1988 ; NEVENS, 2004]. Le pronostic de la cirrhose selon cette classification a pu être déterminé dans ce présent travail. La classe B était majoritaire chez les survivants alors que la classe C de CHILD-PUGH l'était plutôt chez les patients décédés.

Cette classification ne permet pas de prédire, à elle seule, le nombre de patients qui vont saigner. L'étude NIEC a montré que 20% des hémorragies sont survenues chez des patients classés à faible risque [THE NORTH ITALIAN ENDOSCOPIC CLUB FOR STUDY AND TREATMENT OF ESOPHAGEAL VARICES, 1988 ; NEVENS, 2004]. Il faut traiter tous les patients avec varices œsophagiennes pour éviter de répéter les endoscopies digestives hautes et permettre de prendre en charge même les patients à faible risque qui peuvent néanmoins saigner.

La majorité des patients ont bien répondu au traitement par bêtabloqueurs (8 sur 12 patients soit 67%) dont 5 hommes et 3 femmes. Pourtant Reboledo et al [2013] et Miñano *et al.* [2010] reconnaissent que bien que le Propranolol soit le principal traitement pharmacologique de l'hypertension portale, seuls 37% des patients sont hémodynamiquement bon répondeurs. Difficile pour nous de dire quelque chose du fait de notre échantillon faible bien qu'avec de très bon résultats.

La mortalité précoce varie entre 20 et 35% en dépit du traitement et est associée à un coût élevé des soins hospitaliers [GRALNEK, 1999 ; MC CORMICK, 2001 ; NEVENS, 2004]. Dans ce présent travail, il y a eu 3 cas de décès sur 12, tous du genre masculin.

La taille des varices œsophagiennes est le principal facteur de risque validé d'une 1ère hémorragie par rupture des varices œsophagiennes. La pression variqueuse est étroitement liée au risque de rupture variqueuse. La valeur de la mesure de la pression variqueuse pour déterminer le risque d'une 1ère hémorragie variqueuse devrait être analysée [NEVENS, 2004]. Plusieurs travaux récents ont montré que la réponse hémodynamique aux bêtabloqueurs est prédictive de l'efficacité clinique. Lorsque le gradient de pression porto sus-hépatique (GPH) est < à 12 mmHg, le risque hémorragique est considéré comme nul [VIALLET, 1975 ; GROSZMAN, 1990 ; ANGELICO, 1997 ; MORALES, 2001]. Cependant, abaisser le GPH au-dessous de ce seuil n'est possible que chez une minorité des patients à risque [MORALES, 2001].

A ce jour, les bêta bloqueurs non cardiosélectifs ne peuvent pas être recommandés pour la prévention primaire contrairement à ce qui avait été suggéré par des études chez des rats avec hypertension portale [EASL, 2003 ; NEVENS, 2004]. En cas de grosses varices

œsophagiennes (stade ≥ 2), les bêtabloqueurs non cardiosélectifs tel que le Propranolol ou le Nadolol doivent être administrés qu'il s'agisse d'une prévention primaire (1er choix) ou secondaire (2e choix) de façon indéfinie (prévention à vie) [VUILLEMIN, 2000 ; NEVENS, 2004].

Les infections dues au virus de l'hépatite B (VHB) et au virus de l'hépatite C (VHC) sont parmi les infections virales les plus fréquentes chez l'homme, et représentent un problème majeur de santé publique dans le monde [NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE MANAGEMENT OF HEPATITIS C, 2002 ; EASL, 2003]. Un tiers environ de la population mondiale a des signes sérologiques d'une infection passée ou présente par le VHB et 350 millions de personnes souffrent d'infection chronique. Environ 3 % de la population mondiale, soit 170 millions de personnes, ont une infection chronique par le VHC [NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE MANAGEMENT OF HEPATITIS C, 2002 ; EASL, 2003]. Ces hépatites chroniques sont les principales causes de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire qui sont responsables d'un taux élevé de morbidité et de mortalité [MARCELLIN, 2005].

Ces 2 infections virales sont coûteuses du point de vue de leurs diagnostics et de leurs traitements pour les pays en voie de développement dont le nôtre ; il en est de même pour la vaccination contre le VHB qui n'est pas accessible à tous vu la pauvreté de notre population

CONCLUSION

Ce travail met en évidence la problématique de la prise en charge des patients cirrhotiques décompensés et traités sous bêtabloqueurs. Le Propranolol permet de maîtriser l'hémorragie digestive, conséquence de l'hypertension portale. La surveillance du pouls doit être de mise

RESUME

La cirrhose hépatique et ses complications occupent la première place des affections dans le service d'Hépatogastroentérologie des Cliniques Universitaires de Kinshasa. L'objectif de ce travail était de décrire les aspects épidémiologiques et évolutifs des patients cirrhotiques et traités par bêtabloqueurs en prophylaxie secondaire d'une hémorragie digestive de Médecine Interne. Il s'est agi d'une cohorte historique des patients admis entre le 1er Janvier 1997 et le 31 Décembre 2003 dans le Service d'Hépatogastroentérologie.

L'évolution des patients sous bêtabloqueurs (80 mg de Propranolol per os par 24h) était assurée une fois par semaine au cours du premier mois de suivi et plus tard mensuellement jusqu'à la fin de l'étude. Seuls 12 patients dont 7 hommes et 5 femmes (sex ratio = 1

Homme pour 1 Femme) étaient sous bêtabloqueurs et analysés. L'âge moyen était de $52,9 \pm 13,4$ ans (extrêmes 32 et 73 ans). Dix patients sur 12 étaient mariés et 9 patients sans emploi.

L'étiologie de la cirrhose hépatique était l'hépatite virale dans 7 cas (6 cas d'HVB et 1 cas d'HVC) et l'alcool dans 5 cas. L'hémorragie digestive était d'expression haute dans 3 cas, d'expression basse dans 2 cas et d'expression mixte dans 7 cas. La durée médiane de traitement sous bêtabloquants était de 332,5 jours (extrêmes 2 et 1095 jours). Le pronostic selon la classification de CHILD-PUGH était défini par la classe B chez 9 cas et par la classe C chez 3 cas. Aucune récurrence hémorragique n'était observée chez 67% des patients traités pendant la période de suivi. L'issue vitale se traduisait par 3 décès contre 9 survivants. Parmi les 3 décédés, 2 étaient dans la classe C de CHILD-PUGH et 1 dans la classe B de CHILD-PUGH. Le traitement sous bêtabloqueurs était interrompu chez 2 patients ayant présenté une bradycardie prononcée (pouls < 50 battements / min).

Ce travail met en évidence la problématique de la prise en charge des patients cirrhotiques décompensés et traités sous bêtabloqueurs. Ce traitement permet de maîtriser l'hémorragie digestive, conséquence de l'hypertension portale.

Mots clés : Cirrhose hépatique, Bêtabloqueurs, Hémorragie digestive, Cliniques Universitaires de Kinshasa, République Démocratique du Congo

REFERENCES ET NOTES

- ABRALDES J.G., TARANTINO I., TURNES J., GARCIA-PAGAN J.C., RODES J., BOSCH J.** [2003]. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology*, 37 :902–908.
- ANGELICO M., CARLI L., PIAT C., GENTILE S., CAPOCACCIA L.** [1997]. Effects of isosorbide-5-mononitrate compared with Propranolol on first bleeding and long-term survival in cirrhosis. *Gastroenterology*, 113 :1632–1639.
- EASL INTERNATIONAL CONSENSUS ON HEPATITIS B** [2003]. Consensus statement. *J. Hepatol.*, 39 : s3–s25.
- GARCIA-PAGAN J.C., VILLUANEVA C., CARME VILLA M., ALBILLOS A., GENESCA J., RUIZ-DEL-ARBOL L., et al.** [2001]. Place des dérivés nitrés dans la prévention primaire de la rupture de varices œsophagiennes. *Gastroenterology*, 121 : 908–914.
- GARCIA-TSAO G., BOSCH J.** [2010]. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N. Engl. J. Med.*, 362 :823–832.
- GE P.S., RUNYON B.A.** [2014]. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 60 : 643–653.
- GRALNEK I.M., JENSEN D.M., KOVACS T.O.G., et al.** [1999]. The economic impact of esophageal variceal hemorrhage: cost-effectiveness implications of endoscopic therapy. *Hepatology*, 29 :44–50.
- GROSZMAN R.J., BOSCH J., GRACE N.D., CONN H.O., GARCIA-TSAO G., NAVASA M., et al.** [1990]. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology*, 99 :1401–1407.
- GROSZMANN R.J., GARCIA-TSAO G., BOSCH J., GRACE N.D., BURROUGHS AK, PLANAS R, ET AL.** [2005]. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 353:2254–2261.
- HAYES P.C., DAVIS J.M., LEWIS J.A., BOUCHIER I.A.,** [1990]. Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal haemorrhage. *Lancet*, 336:153–156.
- IMPERIALE T.F., KLEIN R.W., CHALASANI N.** [2007]. Cost-effectiveness analysis of variceal ligation vs. beta-blockers for primary prevention of variceal bleeding. *Hepatology*, 45 :870–878.
- LEBREC D., POYNARD T., HILLON P., BENHAMOU J.P.** [1981]. Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a controlled study. *N. Engl. J. Med.*, 305 :1371–1374.
- MARCELLIN P.** [2005]. Hépatites virales b et c les traitements ont progressé. *Rev. Prat.*, 55 (6) : 596–598.
- CORMICK P.A., O'KEEFE C.** [2001]. Improving prognosis following a first variceal Haemorrhage over four decades. *Gut*, 49 : 682–685.
- MIÑANO C, GARCIA-TSAO G** [2010]. Clinical pharmacology of portal hypertension. *Gastroenterol clin north am*; 39: 681–95.
- MORALES J., PERON J.M., VINEL J.P.** [2001]. Le moment est-il venu de mesurer la réponse hémodynamique aux traitements médicamenteux de l'hypertension. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 25 : 863–865
- ABRALDES J.G., TARANTINO I., TURNES J., GARCIA-PAGAN J.C., RODES J., BOSCH J.** [2003]. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology*, 37:902–908.
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE MANAGEMENT OF HEPATITIS C** [2002]. *Hepatology*; 36: s3–s20.
- NEVENS F.** [2004]. Prophylaxis of first variceal bleeding. *Acta gastro-enterologica. Belgica*, XVII: 50–3.
- PASCAL J.P., CALES P.** [1987]. Propranolol in the prevention of first upper gastrointestinal tract hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. *N. Engl. J. Med.*, 317 : 856–861.
- PEREZ-AYUSO R.M., PIQUE J.M., BOSCH J., PANES J., GONZALEZ A., PEREZ R., et al.** [1991]. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet*, 337 :1431–1434.
- POYNARD T., CALES P., PASTA L., IDEO G., PASCAL J.P., PAGLIARO L., et al.** [1991]. Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in Patients with cirrhosis and esophageal varices. An analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four randomised clinical trials. Franco-italian multicenter study group. *N. Engl. J. Med.*, 324 : 1532–1558.
- REBOREDO M., CHANG H.C.Y., BARBERO R., RODRIGUEZ-ORTIGOSA C.M., PEREZ-VIZCAINO F., et al.** [2013]. Zolmitriptan : a novel portal hypotensive agent which synergizes with propranolol in lowering portal pressure. *Plos one* 8(1) : e52683. Doi : 10.1371/journal.pone.0052683.
- SENZOLO M., CHOLONGITAS E., BURRA P., LEANDRO G., THALHEIMER U., PATCH D., et al.** [2009]. Beta-blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients : a meta-analysis. *Liver Int.* 29 :1189–1193.
- SERSTE T., FRANCOZ C., DURAND F., RAUTOU P.E., MELOT C., VALLA D., et al.** [2011]. Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites : a cross-over study. *J. Hepatol.* 55 :794–799.
- SERSTE T, MELOT C, FRANCOZ C, DURAND F, RAUTOU PE, VALLA D, et al.** (2010). Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology*, 52 :1017–1022.

SILVAIN C. [2002]. Hemorragie digestive. *Rev. Prat.*, 52: 193-200.

SPIEGEL BM, TARGOWNIK L, DULAI GS, KARSAN HA, GRALNEK M, et al. [2003]. Endoscopic screening for esophageal varices in cirrhosis : is it ever cost effective ? *Hepatology*, 37: 366–377.

SUGANO S., YAMAMOTO K., SASAO K., et al. Voir remarque plus haut [2001]. Daily variation of azygos and portal blood flow and the effect of propranolol administration once an evening in cirrhotics. *J. hepatol.*, 34 : 26-31.

THE NORTH ITALIAN ENDOSCOPIC CLUB FOR STUDY AND TREATMENT OF ESOPHAGEAL VARICES. [1988]. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices : a prospective multicenter study. *N. Engl. J. Med.*, 319 : 983-989.

VIALLET A., MARLEAU D., HUET M., MARTIN F., FARLEY A., VILLENEUVE J.P., et al. [1975]. Hemodynamics

evaluation of patients with intrahepatic portal hypertension. *Gastroenterology*; 69 : 1297-1300.

VUILLEMIN E., OBERTI F., CALES P. [2000]. Hypertension portale : comment réduire le risque hémorragique. *La revue du praticien. Médecine Générale*, 14 (506) :1389-1392.



This work is in open access, licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in the credit line; if the material is not included under the Creative Commons license, users will need to obtain permission from the license holder to reproduce the material. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>