



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



MISE AU POINT

Prise en charge des hémorragies digestives liées à l'hypertension portale

Management of acute bleeding from portal hypertension

D. Thabut^{a,*}, J. Massard^a, M. Rudler^a, N. Carbonell^b

^a Service d'hépatogastroentérologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

^b Service d'hépatogastroentérologie, hôpital Saint-Antoine, 75012 Paris, France

Disponible sur Internet le 21 septembre 2007

MOTS CLÉS

Hémorragie ;
Cirrhose ;
Varices
œsophagiennes ;
Médicaments
vasoactifs ;
Ligature

KEYWORDS

Bleeding;
Cirrhosis;
Oesophageal varices;
Vasoactive drugs;
Ligation

Résumé L'hémorragie digestive est une complication fréquente et sévère de l'hypertension portale. La cause la plus fréquente de saignement est la rupture de varices œsophagiennes. Malgré une amélioration notable du pronostic durant les 20 dernières années, la mortalité à six semaines reste élevée, se situant encore entre 15 et 30%. Une fonction hépatique altérée, une hypertension portale sévère avec un gradient de pression hépatique supérieur à 20 mmHg et un saignement actif à l'endoscopie sont des facteurs indépendamment associés à un mauvais pronostic. Le traitement de première ligne comprend les mesures de réanimation standard, une antibiothérapie prophylactique et l'association de médicaments vasoactifs qui doivent être débutés le plus tôt possible et d'un traitement endoscopique. La ligature de varices œsophagiennes est le traitement de choix en cas de rupture de varices œsophagiennes. Lorsque l'hémorragie n'est pas contrôlée, la pose d'une anastomose portocave par voie transjugulaire (TIPS) doit être discutée. Des essais sont en cours pour évaluer la pose du TIPS en urgence chez les malades qui ont un gradient de pression hépatique supérieur à 20 mmHg et pour l'utilisation du facteur VII activé recombinant chez les malades saignant activement à l'endoscopie.

© 2007 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société de réanimation de langue française.

Summary Gastrointestinal bleeding is a frequent and severe complication of portal hypertension. The most frequent aetiology of bleeding is variceal rupture. Despite improvement of prognosis after variceal bleeding over the past two decades, six-weeks mortality rate remains high, ranging from 15 to 30%. Poor hepatic function, severe portal hypertension with hepatic venous pressure gradient (HVPG) over 20 mmHg and active bleeding at endoscopy are independently associated with poor prognosis. First-line treatment includes resuscitation, prophylactic antibiotic therapy, and combined use of vasoactive drugs started as soon as possible and endoscopic procedure. Ligation is the endoscopic treatment of choice in bleeding oesophageal varices.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : dthabut@libertysurf.fr (D. Thabut).

Uncontrolled bleeding should be an indication for salvage transjugular portosystemic shunt (TIPS). Trials are currently ongoing to precise the indications of early TIPS in selected patients with an HVPG over 20 mmHg, and the usefulness of administration of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in the setting of acute variceal bleeding. © 2007 Published by Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. <http://www.elsevier.com/locate/S0169526907711111>

Introduction

L'hémorragie digestive est une complication fréquente et sévère de la cirrhose. La première cause d'hémorragie est la rupture de varices œsophagiennes. L'hémorragie survient chez 30 à 40 % des malades atteints de cirrhose ayant des varices œsophagiennes et est la deuxième cause de mortalité chez ces patients [1]. Chez les malades atteints de cirrhose, la rupture des varices œsophagiennes est responsable de 70 % des hémorragies digestives hautes, la deuxième cause d'hémorragie étant l'ulcère gastroduodénal, et les autres lésions responsables du saignement la rupture de varices cardiotubérositaires et la gastropathie d'hypertension portale [2]. Malgré une amélioration du pronostic depuis 20 ans, la mortalité à six semaines d'un épisode de rupture de varices œsophagiennes reste élevée : 15 %, et 30 % chez les malades ayant une cirrhose sévère Child-Pugh C [3]. Les causes de mortalité sont l'hémorragie incontrôlée, l'infection ou l'insuffisance rénale, ces deux dernières complications survenant dans les jours ou semaines suivant l'épisode hémorragique. Les facteurs indépendamment associés à un mauvais pronostic sont une fonction hépatique altérée, une hypertension portale sévère avec un gradient de pression hépatique supérieur à 20 mmHg, ainsi qu'un saignement actif lors de l'endoscopie [4,5]. C'est pourquoi le contrôle immédiat de l'hémorragie est très important et la prise en charge dans une unité de soins intensifs déterminante. Les objectifs de la prise en charge sont de mettre en place des mesures de réanimation adaptées aux malades ayant une insuffisance hépatique et d'effectuer une hémostase correcte, ainsi que la prévention secondaire de la récurrence hémorragique précoce.

Prise en charge générale

Mesures de réanimation

Respiration

L'hypercapnie est rare, alors que l'hypocapnie liée à une hyperventilation d'origine centrale est fréquente. Les complications pulmonaires peuvent être liées au saignement (pneumopathie d'inhalation), l'hypoxie peut être liée au choc hémorragique. On peut également observer une atrophie des muscles respiratoires liée à la malnutrition chez ces malades ayant souvent une insuffisance hépatique. L'hypoventilation peut également être causée par une ascite importante ou une encéphalopathie hépatique. L'oxygénothérapie doit être systématique, afin de maintenir la saturation en oxygène au-dessus de 95 %, l'intubation est indiquée lors d'une encéphalopathie hépatique afin d'éviter l'inhalation ou lors d'un choc hémorragique.

Correction de l'hypovolémie

La correction de l'hypovolémie doit être prudente. D'une part, l'hypovolémie prolongée est responsable d'insuffisance rénale et d'infections bactériennes et elle augmente le risque de récurrence hémorragique et la mortalité [6,7]. Une correction adéquate de l'hypovolémie est donc recommandée. D'autre part, il faut veiller à ne pas augmenter trop brutalement la pression porte, ce qui aggraverait les lésions hémorragiques : chez les malades atteints de cirrhose, la pression porte est corrélée de façon linéaire avec la volémie [8]. Cependant, lors de la correction de l'hypovolémie, la pression porte augmente plus que la pression artérielle (augmentation d'environ 20 %) [9,10]. Cela augmente aussi le risque de récurrence hémorragique et la mortalité [11]. Le problème est encore plus compliqué chez les malades ayant une hémorragie persistante ou une récurrence hémorragique, car ils ont un gradient de pression hépatique à l'admission et 48 heures après le début de l'hémorragie plus élevé que les autres [12]. En pratique, en accord avec les recommandations récentes des conférences de consensus, l'objectif retenu est de maintenir une pression artérielle moyenne à 80 mmHg et un chiffre d'hémoglobine à 8 g/dl [13,14].

Concernant les solutés de remplissage, l'utilisation d'hydroxyéthyl *starch* est contre-indiquée car ce produit augmente l'insuffisance hépatique [15].

Préparation de l'estomac

L'endoscopie digestive haute est l'examen clé lors d'une hémorragie digestive, car il permet de mettre en évidence la lésion responsable du saignement et d'effectuer un traitement endoscopique hémostatique. Le taux de succès du traitement endoscopique dépend de la visibilité, donc de la qualité de la préparation de l'estomac. La présence de sang dans l'estomac ou le duodénum est en effet un facteur de mauvais pronostic [16]. La mise en place d'une sonde nasogastrique servant à effectuer des lavages gastriques répétés permet de faciliter l'endoscopie. De plus, elle permet d'objectiver un saignement d'origine haute lorsque le patient présente un méléna et de faire le diagnostic d'une récurrence hémorragique. Néanmoins, la pose de la sonde est un geste désagréable et une source de consommation de temps infirmier. L'alternative à la pose d'une sonde gastrique est l'administration d'érythromycine, qui augmente la vidange gastrique, à faible dose par voie intraveineuse. Trois essais randomisés contrôlés ont été publiés à ce jour, sur des populations d'hémorragies digestives, mais jamais sur une population de malades tous cirrhotiques [17–19]. Dans le premier, une perfusion de 3 mg/kg avant l'endoscopie améliorait la qualité de l'endoscopie et semblait réduire le recours à une seconde endoscopie [18]. Le deuxième essai était en double insu, contrôlé contre

placebo, et l'érythromycine était administrée à la dose de 250 mg 20 minutes avant l'endoscopie chez des patients présentant une hématomérose [17]. Dans le groupe traité par érythromycine, l'endoscopie montrait plus souvent un estomac vide (83 % vs 33 %, $p < 0,001$), la durée de l'endoscopie était réduite (13,7 min vs 16,4 min, $p < 0,04$), ainsi que le recours à une seconde endoscopie ($p < 0,02$). Ces résultats ont été confirmés dans le sous-groupe de malades atteints de cirrhose [17]. Dans la troisième étude, l'érythromycine était testée contre placebo, en association à la sonde nasogastrique. La vidange gastrique était améliorée, mais la durée de l'endoscopie et la proportion de malades chez qui une seconde endoscopie était nécessaire étaient inchangées dans les deux groupes [19]. Aucun de ces essais ne permet de déterminer si l'administration d'érythromycine peut remplacer la pose d'une sonde nasogastrique. Un essai multicentrique français testant l'érythromycine contre la sonde nasogastrique est donc actuellement en cours et devrait permettre dans les années qui viennent de formuler des recommandations sur ce sujet.

Traitement des complications associées

Infection bactérienne

Trente à 40 % des malades admis pour une hémorragie digestive et atteints de cirrhose ont ou vont développer dans la semaine suivant l'épisode hémorragique une infection bactérienne [20,21]. Le principal facteur de risque indépendamment associé au développement d'une infection est le niveau de sévérité de la cirrhose [21]. L'infection bactérienne augmente le risque de récurrence hémorragique précoce et la mortalité hospitalière [20]. Les infections communément retrouvées sont l'infection spontanée du liquide d'ascite, puis l'infection urinaire et la pneumopathie. La majorité des infections sont dues à des entérobactéries [20–22]. Une première méta-analyse a montré que l'antibioprophylaxie augmente significativement la survie à 14 jours et diminue le nombre d'infections [23]. Ces résultats ont été confirmés récemment [22]. Selon les recommandations d'experts, l'antibioprophylaxie doit être débutée à l'admission et poursuivie durant cinq jours [24,25]. La norfloxacine à la dose de 400 mg toutes les deux heures est généralement utilisée [26]. Cependant, la publication récente d'une étude importante comparant l'efficacité de la ceftriaxone à celle de la norfloxacine chez des malades atteints de cirrhose sévère a montré que la proportion de malades développant une infection était moins importante chez les malades traités par ceftriaxone, principalement en raison de l'apparition d'infections à des germes résistants à la norfloxacine, et devrait conduire à une révision des recommandations [27].

Encéphalopathie hépatique

L'hémorragie digestive est un facteur de risque d'encéphalopathie hépatique. L'administration de lactulose en prophylaxie primaire ou secondaire de l'encéphalopathie est débattue. Un essai a montré que le flumazénil était un traitement efficace de l'encéphalopathie hépatique, notamment chez les malades ayant une hémorragie digestive haute. L'amélioration clinique était généralement notée après six heures et l'absence de réponse au

flumazénil était un facteur de mauvais pronostic [28]. Cependant, l'utilisation systématique de flumazénil comme traitement préventif ou curatif de l'encéphalopathie en cas d'hémorragie digestive n'est pas recommandée. Il semble important de corriger les autres facteurs entraînant une encéphalopathie, et notamment les infections bactériennes.

Insuffisance rénale

Chez les malades ayant une insuffisance hépatique sévère, le débit de filtration glomérulaire est fréquemment diminué du fait d'une diminution du volume sanguin circulant. L'insuffisance rénale est souvent majorée du fait de l'hémorragie digestive et l'apparition d'une insuffisance rénale est un facteur de mauvais pronostic important, précipitant l'évolution vers un syndrome hépatorénal [6]. On recommande de maintenir une perfusion rénale adéquate (cf. ci-dessus, paragraphe « correction de l'hypovolémie »). Les médicaments néphrotoxiques doivent être proscrits, notamment les aminosides, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les diurétiques et produits de contraste. [29].

Traitement hémostatique

Le but des traitements hémostatiques est d'arrêter le saignement et de prévenir la récurrence hémorragique précoce. Le premier traitement hémostatique est l'administration de médicaments vasoactifs, terlipressine, somatostatine et ses analogues. Le traitement endoscopique constitue la deuxième phase du traitement hémostatique.

Médicaments vasoactifs

Les médicaments vasoactifs doivent être administrés de façon systématique et le plus tôt possible. Il existe actuellement trois classes de médicaments qui sont utilisées : la terlipressine, la somatostatine et les analogues de la somatostatine, dont le principal est l'octréotide. Il n'y a pas de supériorité bien démontrée d'une classe thérapeutique par rapport à l'autre [30–33] et le choix du traitement vasoactif se fera en fonction de critères économiques, des habitudes du centre et de la disponibilité du produit. La durée du traitement vasoactif n'est pas bien codifiée et le traitement peut être administré pendant deux à cinq jours.

Terlipressine

La terlipressine est un analogue synthétique de la vasopressine, ayant une demi-vie plus longue et moins d'effets secondaires. La terlipressine diminue brutalement la pression porte et le flux azygos, et son effet se prolonge jusqu'à quatre heures après son administration [34]. Six essais randomisés contrôlés et deux méta-analyses incluant ces essais aux résultats hétérogènes ont été publiés, comparant l'efficacité de la terlipressine par rapport à un placebo [35,36]. Les deux méta-analyses ont montré une supériorité significative de la terlipressine en termes de contrôle du saignement et de survie. De plus, administrée très tôt au domicile du patient, la terlipressine facilite la sclérothérapie [37]. Cependant, ce produit a des effets secondaires cardiovasculaires graves car il entraîne une vasoconstriction artérielle, et les contre-indications (angor, artériopathie,

hypertension artérielle) doivent être strictement respectées. La terlipressine est administrée en bolus toutes les quatre heures, à la dose de 1 à 2 mg en fonction du poids, et pendant deux à cinq jours. Jusqu'à maintenant, aucun essai n'a démontré la supériorité de la terlipressine par rapport à la somatostatine et ses analogues [30–33]. Pourtant, c'est la seule substance qui semble, dans un essai au moins, avoir un effet sur la survie [37]. Dans la conférence de consensus française sur les complications de l'hypertension portale, l'avis des experts était de préférer la terlipressine aux autres médicaments vasoactifs en cas d'hémorragie incontrôlée [25].

Somatostatine

La somatostatine naturelle diminue la pression porte et le gradient de pression hépatique en phase aiguë hémorragique [38,39]. Parmi les huit essais randomisés contrôlés comparant l'efficacité de la somatostatine à celle d'un placebo, en association à un traitement endoscopique, trois ont retrouvé un effet significatif de cette substance en terme de contrôle hémorragique [40–42], mais aucun n'a montré de bénéfice de survie. Les effets secondaires sont rares et peu graves (hyperglycémie). Dans ces études, la somatostatine était donnée par voie intraveineuse à la dose de 250 µg/h après un bolus de 250 µg, pendant deux à cinq jours. Dans une étude récente, les analyses post-hoc ont suggéré qu'augmenter les doses de somatostatine chez les patients ayant un saignement actif à l'endoscopie augmentait significativement le contrôle du saignement [43]. Dans cette étude, le schéma thérapeutique était le suivant : trois injections de 250 µg de somatostatine puis une perfusion continue de 500 µg/h. Ces résultats doivent être confirmés par une étude prospective avant de pouvoir recommander l'utilisation de fortes doses de somatostatine.

Octréotide

L'octréotide est un analogue de la somatostatine. Ses effets sur la pression porte sont controversés. Dans les études cliniques, l'octréotide, associé au traitement endoscopique, était plus efficace que le placebo en termes de contrôle du saignement et de prévention de la récurrence hémorragique précoce. Il n'y avait aucun effet démontré sur la survie. Les deux méta-analyses publiées ont confirmé ces résultats [44,45]. Les effets secondaires de l'octréotide sont rares et peu graves. Habituellement, la dose administrée est de 25 µg/h en perfusion continue, pendant deux à cinq jours.

Traitement endoscopique

À quel moment effectuer l'endoscopie ?

L'endoscopie a pour objectif d'identifier la source du saignement et d'effectuer, si nécessaire, un traitement endoscopique. La question du *timing* de l'endoscopie reste non résolue à ce jour. Aucun travail n'a établi qu'une endoscopie précoce était supérieure à une endoscopie retardée, en termes de contrôle du saignement, de récurrence hémorragique précoce ou de décès. Cependant, l'instabilité hémodynamique est reconnue comme facteur indépendant de récurrence hémorragique ou de décès [46], et le traitement endoscopique est utile chez les malades ayant une instabilité hémodynamique. C'est pourquoi les experts pro-

posent qu'une endoscopie soit réalisée précocement chez les malades ayant un saignement important ou un choc [24]. Dans les autres cas, l'endoscopie peut être éventuellement différée de six à 12 heures afin d'attendre un moment où l'endoscopiste est disponible sur place, moyennant une surveillance stricte en unité de soins intensifs.

Sclérothérapie

La sclérothérapie par voie endoscopique des varices œsophagiennes est efficace en terme de contrôle du saignement dans 62 à 100 % des cas. Une méta-analyse de cinq essais [47–51], incluant 251 patients, a montré que la sclérothérapie était plus efficace que le placebo, un traitement médical incluant la vasopressine – précurseur de la terlipressine qui n'est plus employé désormais – ou le tamponnement œsophagien par sonde de Blakemore, en termes de contrôle du saignement, récurrence hémorragique précoce et mortalité (Laine, communication personnelle).

La sclérothérapie a été comparée à la somatostatine ou l'octréotide. Une méta-analyse récente n'a retrouvé aucune supériorité de la sclérothérapie en termes de contrôle du saignement ou de mortalité [52].

L'ajout de l'octréotide [53–56] ou de la somatostatine [40] augmente l'efficacité de la sclérothérapie. Parallèlement, la sclérothérapie augmente l'efficacité de la somatostatine [57].

Ligature de varices œsophagiennes

La ligature a été comparée à la sclérothérapie dans 11 essais et deux méta-analyses [58,59]. Les deux méta-analyses ont conclu que la ligature était supérieure à la sclérothérapie en terme de récurrence hémorragique précoce et qu'elle entraînait moins d'effets secondaires. Dans la deuxième méta-analyse, la ligature améliorait aussi la survie [59].

Si on considère le sous-groupe de patients ayant un saignement actif à l'endoscopie, donc à risque de complications et de décès, un seul essai randomisé contrôlé a comparé la sclérothérapie et la ligature, et a montré à nouveau une supériorité de la ligature en terme de contrôle du saignement [60].

La ligature est maintenant considérée comme un traitement plus efficace que la sclérothérapie et est le traitement de référence de première ligne des varices œsophagiennes hémorragiques.

Obturation à la colle

La sclérothérapie à la colle (*N*-butyl-cyanoacrylate) est utilisée communément dans le traitement des varices gastriques ou cardiobésitaires hémorragiques. Un seul essai a comparé la sclérothérapie à la colle à la ligature chez des patients saignant de varices gastriques et a montré une supériorité de la colle en termes de récurrence hémorragique et de survie. Ce résultat était retrouvé dans le sous-groupe ayant un saignement actif à l'endoscopie [61]. Un autre essai a comparé l'injection de colle à la sclérothérapie ; les résultats montraient une tendance à la supériorité de l'obturation à la colle, mais n'étaient pas significatifs [62].

À ce jour, l'obturation à la colle est le traitement de référence des varices gastriques ou cardiobésitaires hémorragiques. Cependant, cet acte endoscopique est compliqué et nécessite une courbe d'apprentissage impor-

tante, et n'est pas pratiqué par tous les endoscopistes. Il est donc préférable de transférer les malades saignant de varices gastriques ou cardiobésitaires dans des centres spécialisés rompus à cette pratique.

Association des traitements vasoactif et endoscopique

Dans les dernières années, plusieurs essais ont montré la supériorité de la combinaison du traitement vasoactif et du traitement endoscopique, en comparaison au traitement vasoactif ou au traitement endoscopique seuls. Trois méta-analyses ou revues systématiques de la littérature ont été récemment publiées et leurs résultats vont être détaillés ci-dessous [52,63,64].

Comparaison du traitement combiné au traitement endoscopique seul

Les objectifs suivants ont pu être évalués : contrôle immédiat du saignement, contrôle du saignement à j5, mortalité et effets secondaires. Le recours à la transfusion n'a pu être évalué.

Effet du traitement combiné sur le contrôle immédiat du saignement. En accord avec les définitions de la conférence de consensus de Baveno II/III, l'hémostase immédiate était définie comme une période exempte de saignement de 24 heures dans les 48 premières heures après le début de l'hémorragie. Cet objectif a été étudié dans une seule méta-analyse [63], incluant quatre essais et 559 patients [53,55,56,65]. Malgré une hétérogénéité marquée, le traitement combiné était supérieur au traitement endoscopique seul.

Effet du traitement combiné sur le contrôle du saignement à j5. Cet objectif a été étudié dans huit essais, incluant 939 patients [40,53,55,56,65–67]. Le traitement combiné était également supérieur au traitement endoscopique seul, et ce même si on excluait les malades les moins graves, confirmant la robustesse de ce résultat.

Effet du traitement combiné sur la mortalité. Aucun effet significatif du traitement combiné n'a été montré en terme de survie à j5 ou j42.

Effet du traitement combiné sur les effets secondaires. Les effets secondaires ont été rapportés de façon adéquate dans trois essais et le traitement n'entraînait pas plus d'effets indésirables.

Comparaison du traitement combiné au traitement vasoactif seul

Seulement deux essais ont comparé le traitement combiné au traitement vasoactif seul [57,68], dont l'un a seulement été publié sous forme d'abstract [68]. Les résultats poolés de ces deux essais ont montré que le traitement combiné était supérieur au traitement vasoactif seul en terme de contrôle du saignement, sans effet sur la mortalité, mais que les effets secondaires étaient supérieurs avec ce traitement. En ne prenant que l'essai publié sous forme d'article [57], la supériorité du traitement combiné était notée uniquement chez les malades ayant une cirrhose sévère et un saignement actif à l'endoscopie. Cela soulève la question théorique de l'utilité du traitement combiné chez les patients moins sévères. Cependant, comme la ligature endo-

scopique en urgence est aussi souvent la première séance de ligature de la prophylaxie secondaire, le traitement combiné est la meilleure option chez tous les malades ayant une cirrhose et une hémorragie digestive.

Traitement des malades ayant une hémorragie digestive réfractaire ou sévère, une hypertension portale sévère et/ou une cirrhose grave

Le traitement est plus compliqué chez les malades ayant une cirrhose grave, un saignement actif à l'endoscopie ou un gradient de pression hépatique élevé. Les malades ayant une cirrhose sévère sont ceux chez qui le traitement sera le plus long et le plus coûteux [69] et l'issue souvent défavorable. Dix pour cent des malades présenteront une hémorragie dite réfractaire, c'est-à-dire incontrôlée d'emblée ou avec une récurrence hémorragique précoce sévère. Deux tendances se dégagent actuellement chez ce type de malades lorsqu'ils présentent une hémorragie digestive : réaliser une anastomose portocave par voie transjugulaire, soit en thérapie de sauvetage, soit de façon plus précoce ou optimiser la coagulation à l'aide de facteurs procoagulants.

Sonde de tamponnement de Blakemore

L'indication de la pose de la sonde à double ballonnet de Blakemore est réservée aux malades ayant une hémorragie digestive réfractaire avec un saignement incontrôlé, et ce en attente d'un traitement définitif qui est généralement la pose d'un TIPS. C'est un traitement qui est toujours palliatif. Cependant, la pose d'une sonde de Blakemore permet souvent de gagner du temps et est un geste simple réalisable partout, même au domicile du patient.

Anastomose portocave par voie transjugulaire (TIPS)

Chez les malades atteints de cirrhose et ayant une hémorragie digestive haute, la première indication du TIPS est la pose de TIPS en urgence en thérapie de sauvetage chez des patients dont le saignement est incontrôlé malgré un traitement combiné bien conduit. Selon les experts, le traitement bien conduit comprend la prescription de terlipressine, plutôt que de somatostatine ou analogues, en l'absence de contre-indications, et la réalisation d'un traitement endoscopique complet, au besoin en pratiquant une seconde endoscopie par un endoscopiste plus expérimenté [25]. Plusieurs études non contrôlées ont rapporté un taux très important de contrôle du saignement, de 90 à 95%. Cependant, la survie à quatre semaines était très variable en fonction des études (29 à 75%).

Une deuxième possibilité serait de mettre en place un TIPS de façon plus précoce, dans un sous-groupe sélectionné de patients à haut risque de saignement incontrôlé et de mortalité.

Moitinho et al. ont montré qu'un gradient de pression hépatique supérieur à 20 mmHg dans les 72 heures suivant le début de l'épisode hémorragique était le meilleur facteur prédictif de l'échec à contrôler le saignement [5]. C'est pourquoi, dans une étude récente incluant 116 patients cirrhotiques présentant une rupture de varices œsophagiennes, les investigateurs ont mesuré le gradient de pression hépatique dans les 24 heures après l'admission et après un premier traitement endoscopique [70]. Les patients

ayant un gradient supérieur à 20 mmHg étaient ensuite randomisés en deux groupes : traitement combiné standard puis bêtabloquants en prophylaxie secondaire de la récurrence hémorragique ou mise en place d'un TIPS non couvert. La proportion d'échecs à contrôler le saignement était significativement moindre dans le groupe TIPS (12% vs 50%, $p=0,003$), ainsi que la mortalité hospitalière et à un an. Ces résultats très intéressants doivent être confirmés dans d'autres études, multicentriques, de préférence en utilisant la nouvelle génération de TIPS couverts, qui offrent un taux réduit de sténose en comparaison aux TIPS habituels [71]. Cette approche novatrice suggère la possibilité d'une prise en charge différente des malades cirrhotiques présentant une hémorragie digestive, avec la pose d'un TIPS d'emblée qui préviendrait les complications immédiates et à long terme. Cependant, son application en pratique clinique risque d'être difficile, en raison de l'accessibilité limitée de la plupart des centres aux techniques de radiologie interventionnelle, comme la mesure du gradient de pression hépatique et la pose des TIPS.

La mise en place d'un TIPS est également probablement intéressante chez les malades saignant de varices gastriques, dont l'épisode hémorragique est réputé plus sévère [7]. Cependant, des études comparant l'efficacité du TIPS à l'obturation à la colle doivent être effectuées pour préciser la place du TIPS dans cette indication, ce qui est difficile vu la faible proportion de malades saignant de varices gastriques.

Anastomose portosystémique par voie chirurgicale

Chez les patients ayant une cirrhose peu sévère, l'anastomose portosystémique par voie chirurgicale est une alternative au TIPS. Un essai récent a comparé la mise en place d'un shunt spléno-rénal distal et d'un TIPS chez des malades ayant une hémorragie digestive réfractaire et a montré une efficacité des deux techniques, avec un taux de réintervention plus important dans le groupe TIPS [72]. Le choix entre les deux techniques dépend de l'expertise des centres.

Facteur VII activé recombinant (rFVIIa)

Le contrôle précoce du saignement est un objectif important dont dépend la survie. Le saignement actif à l'endoscopie est un facteur pronostique indépendant de mortalité. C'est pourquoi de nouvelles méthodes permettant d'obtenir une hémostase rapide sont à l'étude.

Le rFVIIa est un facteur procoagulant indiqué chez les malades hémophiles résistants aux traitements procoagulants habituels. Son utilisation a été étudiée dans l'hémorragie digestive sur cirrhose. Il permet un contrôle immédiat du saignement chez des patients ayant une hémorragie réfractaire ($n=8$, 100%) [73]. Un essai randomisé contrôlé récent a étudié l'administration de rFVIIa en association au traitement standard habituel. Cet essai excluait malheureusement les patients les plus sévères et manquait de puissance. Les résultats n'étaient pas significatifs si on prenait la totalité de la population étudiée. Cependant, les analyses post-hoc de sous-groupe ont retrouvé un effet bénéfique significatif du rFVIIa chez les malades ayant une cirrhose sévère et des varices œsophagiennes rompues [74]. Un nouvel essai a donc été conduit, chez

des malades cette fois cirrhotiques Child-Pugh B9 et C, et un saignement actif provenant de varices œsophagiennes à l'endoscopie¹. Les résultats en sont très hétérogènes et difficiles à interpréter, avec aucun bénéfice du rFVIIa sur le contrôle du saignement, mais un bénéfice sur la survie à six semaines dont l'interprétation est malaisée. Les résultats de cet essai signent probablement l'interruption de la recherche clinique par le laboratoire commercialisant le rFVIIa dans l'indication qui nous intéresse. Cependant, l'utilisation de rFVIIa hors autorisation de mise sur le marché (AMM) peut être proposée chez des malades ayant une hémorragie digestive réfractaire, dans le but de stabiliser les patients avant la pose du TIPS chez des malades ayant une hémorragie digestive sévère. Dans les années qui viennent, l'indication de la prescription d'autres facteurs procoagulants sera probablement évaluée.

Conclusion

La prise en charge des hémorragies digestives sur cirrhose s'est beaucoup améliorée dans les 20 dernières années et est maintenant bien codifiée. Le traitement de première ligne est un traitement combiné associant mesures de réanimation, antibioprofylaxie, médicaments vasoactifs et traitement endoscopique. Le traitement endoscopique de référence en cas de rupture de varices œsophagiennes est la ligature et, en cas de varices gastriques ou cardioto-bérositaires, l'obturation à la colle. La mortalité reste élevée, environ 20% à six semaines, en particulier chez les malades ayant une cirrhose décompensée, une hypertension portale sévère (*hepatic venous pressure gradient* [HVPG] supérieur à 20 mmHg) et un saignement actif à l'endoscopie. Le contrôle du saignement semble être un point important, car il évite les complications tardives comme le syndrome hépatorénal ou le sepsis. La mise en place précoce d'un TIPS couvert est une option thérapeutique attractive, qui semble améliorer la survie immédiate et à un an. L'utilisation des facteurs procoagulants peut être proposée chez les malades ayant une hémorragie sévère, en attendant la mise en place du TIPS.

Références

- [1] Cales P, Pascal JP. Natural history of esophageal varices in cirrhosis (from origin to rupture). *Gastroenterol Clin Biol* 1988;12:245–54.
- [2] D'Amico G, de Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003;38:599–612.
- [3] Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Levy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004;40:652–9.
- [4] Ben-Ari Z, Cardin F, McCormick AP, Wannamethee G, Burroughs AK. A predictive model for failure to control bleeding during acute variceal haemorrhage. *J Hepatol* 1999;31:443–50.

¹ Bosch J, Thabut D, Albillos A, Carbonell N, Spicak J, Massard J, et al. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Hepatology*. (En cours de soumission).

- [5] Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmeron JM, Garcia-Pagan JC, Rodes J, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1999;117:626–31.
- [6] Cardenas A, Gines P, Uriz J, Bessa X, Salmeron JM, Mas A, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology* 2001;34:671–6.
- [7] de Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2001;5:645–63.
- [8] Bernuau J. Treatment of hypovolemia after upper digestive hemorrhage caused by portal hypertension in cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol* 1990;14:25B–8B.
- [9] Duggan JM. Review article: transfusion in gastrointestinal haemorrhage—if, when and how much? *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1109–13.
- [10] McCormick PA, Jenkins SA, McIntyre N, Burroughs AK. Why portal hypertensive varices bleed and bleed: a hypothesis. *Gut* 1995;36:100–3.
- [11] Castaneda B, Debernardi-Venon W, Bandi JC, Andreu V, Perez-del-Pulgar S, Moitinho E, et al. The role of portal pressure in the severity of bleeding in portal hypertensive rats. *Hepatology* 2000;31:581–6.
- [12] Ready JB, Robertson AD, Goff JS, Rector Jr WG. Assessment of the risk of bleeding from esophageal varices by continuous monitoring of portal pressure. *Gastroenterology* 1991;100:1403–10.
- [13] Laine L, Planas R, Nevens F. Baveno IV consensus statements: Treatment of acute bleeding episode. In *Portal Hypertension IV. Proceedings of the fourth Baveno international consensus workshop on methodology, diagnosis and treatment*. Blackwell Publishing. 2006.
- [14] Pateron D. Gastrointestinal hemorrhage. Evaluation and non specific treatment. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28(Spec No 2): B179–85.
- [15] Christidis C, Mal F, Ramos J, Senejoux A, Callard P, Navarro R, et al. Worsening of hepatic dysfunction as a consequence of repeated hydroxyethylstarch infusions. *J Hepatol* 2001;35:726–32.
- [16] Stollman NH, Putcha RV, Neustater BR, Tagle M, Raskin JB, Rogers AI. The uncleared fundal pool in acute upper gastrointestinal bleeding: implications and outcomes. *Gastrointest Endosc* 1997;46:324–7.
- [17] Frossard JL, Spahr L, Queneau PE, Giostra E, Burckhardt B, Ory G, et al. Erythromycin intravenous bolus infusion in acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2002;123:17–23.
- [18] Coffin B, Pocard M, Panis Y, Riche F, Laine MJ, Bitoun A, et al. Erythromycin improves the quality of EGD in patients with acute upper GI bleeding: a randomized controlled study. *Gastrointest Endosc* 2002;56:174–9.
- [19] Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Boelle PY, Becquemont L, Poupon R. Erythromycin infusion prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1211–5.
- [20] Bernard B, Cadranet JF, Valla D, Escolano S, Jarlier V, Opolon P. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology* 1995;108:1828–34.
- [21] Deschenes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2193–7.
- [22] Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Paul M, Yahav J, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic inpatients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:193–200.
- [23] Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;29:1655–61.
- [24] 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.
- [25] Lebrech D, Vinel JP, Dupas JL. Complications of portal hypertension in adults: a French consensus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:403–10.
- [26] Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *International Ascites Club. J Hepatol* 2000;32:142–53.
- [27] Fernandez J, Ruiz del Arbol L, Gomez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006;131:1049–56, quiz 285.
- [28] Laccetti M, Manes G, Uomo G, Lionello M, Rabitti PG, Balzano A. Flumazenil in the treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: a double blind randomized placebo controlled study. *Dig Liver Dis* 2000;32:335–8.
- [29] Moore RD, Smith CR, Lietman PS. Increased risk of renal dysfunction due to interaction of liver disease and aminoglycosides. *Am J Med* 1986;80:1093–7.
- [30] Feu F, Ruiz del Arbol L, Banares R, Planas R, Bosch J, Variceal Bleeding Study Group. Double-blind randomized controlled trial comparing terlipressin and somatostatin for acute variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1996;111:1291–9.
- [31] Pedretti G, Elia G, Calzetti C, Magnani G, Fiaccadori F. Octreotide versus terlipressin in acute variceal hemorrhage in liver cirrhosis. Emergency control and prevention of early rebleeding. *Clin Investig* 1994;72:653–9.
- [32] Silvain C, Carpentier S, Sautereau D, Czernichow B, Metreau JM, Fort E, et al. Terlipressin plus transdermal nitroglycerin vs octreotide in the control of acute bleeding from esophageal varices: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 1993;18:61–5.
- [33] Walker S, Kreichgauer HP, Bode JC. Terlipressin (glypressin) versus somatostatin in the treatment of bleeding esophageal varices—final report of a placebo-controlled, double-blind study. *Z Gastroenterol* 1996;34:692–8.
- [34] Escorsell A, Bandi JC, Moitinho E, Feu F, Garcia-Pagan JC, Bosch J, et al. Time profile of the haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertension. *J Hepatol* 1997;26:621–7.
- [35] D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995;22:332–54.
- [36] Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Systematic review: terlipressin in acute oesophageal variceal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:53–64.
- [37] Levacher S, Letoumelin P, Pateron D, Blaise M, Lapandry C, Pourriat JL. Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet* 1995;346:865–8.
- [38] Cirera I, Feu F, Luca A, Garcia-Pagan JC, Fernandez M, Escorsell A, et al. Effects of bolus injections and continuous infusions of somatostatin and placebo in patients with cirrhosis: a double-blind hemodynamic investigation. *Hepatology* 1995;22:106–11.
- [39] Villanueva C, Ortiz J, Minana J, Soriano G, Sabat M, Boadas J, et al. Somatostatin treatment and risk stratification by continuous portal pressure monitoring during acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 2001;121:110–7.
- [40] Avgerinos A, Nevens F, Raptis S, Fevery J. Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds: the European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomised trial. *Lancet* 1997;350:1495–9.

- [41] Burroughs AK, McCormick PA, Hughes MD, Sprengers D, D'Heygere F, McIntyre N. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of somatostatin for variceal bleeding. Emergency control and prevention of early variceal rebleeding. *Gastroenterology* 1990;99:1388–95.
- [42] Flati G, Negro P, Flati D, Porowska B, Tuscano D, Hidalgo Pascual M, et al. Somatostatin. Massive upper digestive hemorrhage in portal hypertension. Results of a controlled study. *Rev Esp Enferm Apar Dig* 1986;70:411–4.
- [43] Moitinho E, Planas R, Banares R, Albillos A, Ruiz-del-Arbol L, Galvez C, et al. Multicenter randomized controlled trial comparing different schedules of somatostatin in the treatment of acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2001;35:712–8.
- [44] Corley DA, Cello JP, Adkisson W, Ko WF, Kerlikowske K. Octreotide for acute esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2001;120:946–54.
- [45] D'Amico G, Politi F, Morabito A, D'Antoni A, Guerrera D, Giannuoli G, et al. Octreotide compared with placebo in a treatment strategy for early rebleeding in cirrhosis. A double blind, randomized pragmatic trial. *Hepatology* 1998;28:1206–14.
- [46] Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996;38:316–21.
- [47] Hartigan PM, Gebhard RL, Gregory PB, Veterans Affairs Cooperative Variceal Sclerotherapy Group. Sclerotherapy for actively bleeding esophageal varices in male alcoholics with cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 1997;46:1–7.
- [48] Larson AW, Cohen H, Zweiban B, Chapman D, Gourdjji M, Korula J, et al. Acute esophageal variceal sclerotherapy. Results of a prospective randomized controlled trial. *JAMA* 1986;255:497–500.
- [49] Moreto M, Zaballa M, Bernal A, Ibanez S, Ojembarrena E, Rodriguez A. A randomized trial of tamponade or sclerotherapy as immediate treatment for bleeding esophageal varices. *Surg Gynecol Obstet* 1988;167:331–4.
- [50] Paquet KJ, Feussner H. Endoscopic sclerosis and esophageal balloon tamponade in acute hemorrhage from esophagogastric varices: a prospective controlled randomized trial. *Hepatology* 1985;5:580–3.
- [51] Westaby D, Hayes PC, Gimson AE, Polson RJ, Williams R. Controlled clinical trial of injection sclerotherapy for active variceal bleeding. *Hepatology* 1989;9:274–7.
- [52] D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, Pagliaro L. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta-analysis. *Gastroenterology* 2003;124:1277–91.
- [53] Besson I, Ingrand P, Person B, Boutroux D, Heresbach D, Bernard P, et al. Sclerotherapy with or without octreotide for acute variceal bleeding. *N Engl J Med* 1995;333:555–60.
- [54] Freitas DS, Sofia C, Pontes JM, Gregorio C, Cabral JP, Andrade P, et al. Octreotide in acute bleeding esophageal varices: a prospective randomized study. *Hepatogastroenterology* 2000;47:1310–4.
- [55] Sung JJ, Chung SC, Lai CW, Chan FK, Leung JW, Yung MY, et al. Octreotide infusion or emergency sclerotherapy for variceal haemorrhage. *Lancet* 1993;342:637–41.
- [56] Zuberi BF, Baloch Q. Comparison of endoscopic variceal sclerotherapy alone and in combination with octreotide in controlling acute variceal hemorrhage and early rebleeding in patients with low-risk cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:768–71.
- [57] Villanueva C, Ortiz J, Sabat M, Gallego A, Torras X, Soriano G, et al. Somatostatin alone or combined with emergency sclerotherapy in the treatment of acute esophageal variceal bleeding: a prospective randomized trial. *Hepatology* 1999;30:384–9.
- [58] Heresbach D, Jacquelinet C, Nouel O, Chaperon J, Bretagne JF, Gosselin M. Sclerotherapy versus ligation in hemorrhage caused by rupture of esophageal varices. Direct meta-analysis of randomized trials. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19:914–20.
- [59] Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:280–7.
- [60] Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Lin CK, Huang JS, Hsu PI, et al. Emergency banding ligation versus sclerotherapy for the control of active bleeding from esophageal varices. *Hepatology* 1997;25:1101–4.
- [61] Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Chiang HT. A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology* 2001;33:1060–4.
- [62] Sarin SK, Jain AK, Jain M, Gupta R. A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1010–5.
- [63] Banares R, Albillos A, Rincon D, Alonso S, Gonzalez M, Ruiz-del-Arbol L, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2002;35:609–15.
- [64] D'Amico G, Criscuoli V, Fili D, Mocciaro F, Pagliaro L. Meta-analysis of trials for variceal bleeding. *Hepatology* 2002;36:1023–4, author reply 4–5.
- [65] Cales P, Masliah C, Bernard B, Garnier PP, Silvain C, Szostak-Talbodec N, et al. Early administration of vapreotide for variceal bleeding in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2001;344:23–8.
- [66] Ceriani R, Curioni R, MLRGS. Sclerotherapy alone (ES) vs sclerotherapy plus terlipressine (EST) vs sclerotherapy plus octreotide (ESO) in the treatment of acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1997;112:1238A.
- [67] Signorelli S, Paris B, Negrin F, Bonelli M, Auriemma M. Esophageal varices bleeding: comparison between treatment with sclerotherapy alone vs sclerotherapy plus octreotide. *Hepatology* 1997;26(suppl.):137A.
- [68] Novella MT, Villanueva C, Ortiz J. Octreotide vs sclerotherapy and octreotide for acute variceal bleeding. A pilot study. *Hepatology* 1996;24(suppl.):207A.
- [69] Thabut D, Hammer M, Cai Y, Carbonell N. Cost of treatment of oesophageal variceal bleeding in patients with cirrhosis in France: results of a French survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:679–86.
- [70] Monescillo A, Martinez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jimenez E, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology* 2004;40:793–801.
- [71] Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, Pomier-Layrargues G, Chabbert V, Cortez C, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology* 2004;126:469–75.
- [72] Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, Galloway JR, Rikkers LF, Jeffers LJ, et al. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology* 2006;130:1643–51.
- [73] Jimenez-Saenz M, Romero-Castro R. Recombinant factor VII in the treatment of acute hemorrhage due to esophageal varices. *Gastroenterol Hepatol* 2005;28:333–6.
- [74] Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, D'Amico G, Albillos A, Gonzalez Abrales J, et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;127:1123–30.