

RUPTURE DE VARICES ŒSOPHAGIENNES

Jean-Pierre VINEL

TABLE DES MATIERES**Prise en charge non-spécifique****De l'hémorragie****Prévention et traitement des complications liées à la cirrhose****Préparation du patient à l'endoscopie****Traitements spécifiques****Médicaments vasoactifs**

Vasopressine

Glypressine

Somatostatine

Octréotide

Vapréotide

Traitement endoscopique

Sclérose endoscopique

Ligature élastique

Oblitération

Associations traitement médicamenteux et endoscopique**Sondes de tamponnement****Dérivations porto-systémiques****Synthèse et conclusions***RÉFÉRENCES*

La mortalité des hémorragies par rupture de varices oesophagiennes (VO) chez les patients porteurs d'une cirrhose est passée de 42 % en 1980 à 14 % en 2000 (1). Ces progrès tiennent à une meilleure prise en charge générale et à une optimisation des traitements d'hémostase. Nous envisagerons successivement ces deux aspects.

Prise en charge non spécifique

De l'hémorragie

Compte tenu du délai nécessaire à la diminution de l'hématocrite, la gravité de l'hémorragie s'apprécie essentiellement sur des critères cliniques : tension artérielle, pouls, pâleur, sueurs, soif, agitation. Mais leur interprétation peut être rendue difficile dans un contexte de cirrhose : les paramètres hémodynamiques sont modifiés par l'hypercinésie circulatoire de l'hypertension portale, éventuellement par la prise de bêta-bloquants ; les troubles du comportement ou de la conscience peuvent signaler une encéphalopathie.

Il est clairement démontré que l'hypovolémie expose ces patients à l'insuffisance rénale et l'infection, et majore les risques de récurrence hémorragique et de décès (2, 3). L'évolution imprévisible *a priori* impose la mise en place aussi rapide que possible d'un abord veineux de fort calibre autorisant un débit de perfusion élevé. La restauration et le maintien de la fonction hémodynamique doivent être assurés par l'administration de solutés macro-moléculaires. Il n'y a pas de consensus sur le soluté à privilégier dans le contexte d'une hypovolémie aiguë. L'hématocrite doit être maintenu entre 25 % et 30 % (4, 5) par la transfusion de culots globulaires. Un remplissage trop rapide ou trop abondant augmente le risque de récurrence hémorragique et de décès (6).

Des troubles de la coagulation plasmatique et une thrombopénie sont fréquents chez ces patients, mais en l'absence de données suffisantes, aucune recommandation ne peut être faite pour leur éventuelle correction (7).

Le maintien d'une fonction respiratoire efficace est assuré par l'oxygénothérapie. En cas d'agitation ou de troubles de la conscience, on peut avoir recours à l'intubation endo-trachéale pour éviter l'inhalation (11).

Le contrôle de l'hémorragie est jugé sur l'évolution des paramètres hémodynamiques et de l'hématocrite. Les deuxième et troisième conférences de Baveno se sont attachées à définir des critères objectifs et reproductibles (8, 9). Mais l'évaluation prospective de ces critères a montré leur manque de spécificité (10). Cette difficulté méthodologique a, en fait, beaucoup plus d'importance pour les études cliniques que pour la pratique quotidienne. Le maintien d'une fonction respiratoire efficace est assuré par l'oxygénothérapie. En cas d'agitation ou de troubles de la conscience, on peut avoir recours à l'intubation endo-trachéale pour éviter l'inhalation (11).

Prévention et traitement des complications liées à la cirrhose

Chez les patients porteurs d'une cirrhose hospitalisés pour hémorragie digestive, la prévalence de l'infection est de 25 % à 50 % (12). Deux méta-analyses (13, 14) ont montré qu'une antibiothérapie prophylactique diminuait l'incidence de ces infections et la mortalité. Dès l'admission des patients il est donc recommandé d'administrer une quinolone selon le schéma suivant : norfloxacine 400 mg x 2 / jour per os pendant 7 jours (15).

L'encéphalopathie aiguë est une complication fréquente des hémorragies digestives, d'autant plus que l'insuffisance hépato-cellulaire est plus grave. Il est conseillé de traiter l'encéphalopathie par lactulose ou lactitol. L'intérêt d'un traitement de prévention n'est cependant pas établi (7, 15).

En présence d'une ascite, une ponction doit être pratiquée pour analyser le liquide à la recherche d'une infection et pour diminuer la pression intra-abdominale ce qui a pour effet d'augmenter le retour veineux au coeur et le débit cardiaque (16, 17), de diminuer la pression portale et la tension des varices oesophagiennes (18).

Préparation du patient à l'endoscopie

L'examen endoscopique ne sera réalisé que chez un patient réanimé à l'hémodynamique stable. L'intérêt de mettre en place une sonde gastrique pour apprécier le caractère actif ou non de l'hémorragie sur l'aspect du liquide aspiré et/ou pour pratiquer des lavages de l'estomac reste discuté en regard des risques de vomissements et d'inhalation et, plus théorique, de lésion de la muqueuse oesophagienne. Aucune recommandation ne peut être faite sur ce point (15). En revanche, deux essais contrôlés et randomisés ont établi l'efficacité d'une injection intra-veineuse de 250 mg d'érythromycine vingt à trente minutes avant l'endoscopie pour vider l'estomac (19, 20).

Traitements spécifiques

Quatre types de traitements peuvent être proposés isolément ou en association : les médicaments vaso-actifs, les techniques endoscopiques, les sondes de tamponnement et les dérivations porto-systémiques.

Médicaments vasoactifs

Vasopressine

La vasopressine fut le premier agent vaso-actif utilisé (21). Chez les patients atteints d'une cirrhose, l'administration de vasopressine entraîne :

- une vasoconstriction artérielle splanchnique responsable d'une diminution du débit sanguin portal, azygos, et de la pression portale,
- une élévation de la résistance vasculaire systémique et de la pression artérielle sanguine,
- une diminution du débit cardiaque et coronaire (22).

En cas d'hypovolémie, l'injection de vasopressine est dépourvue d'effet, probablement en raison de la libération massive de vasopressine endogène (23). Elle doit donc être réservée aux patients réanimés, avec des constantes hémodynamiques corrigées (24). Des études contrôlées, randomisées ont montré sa supériorité sur un placebo et une efficacité comparable à celle de la sclérothérapie ou des sondes de tamponnement. Mais la vasopressine peut être à l'origine d'effets secondaires cardiaques et vasculaires graves en raison de la vasoconstriction artériolaire qu'elle déclenche. RJ Groszmann et al (25) ont associé la trinitrine à la vasopressine dans le but de diminuer ces effets secondaires et observé que ce dérivé nitré avait un effet hypotenseur portal propre. Plusieurs études contrôlées et des méta-analyses ont montré la supériorité de cette association sur la vasopressine seule (26). Néanmoins, la vasopressine seule ou en association avec la trinitrine n'est plus utilisée dans les pays où d'autres médicaments vasoactifs sont disponibles.

Glypressine

La triglycyl-lysine-vasopressine (terlipressine) est un analogue synthétique inactif de la vasopressine. Elle comporte 3 résidus glycyl, dont le clivage successif permet la libération progressive de la lysine vasopressine active.

Une méta-analyse montre que, par comparaison à un placebo, la glypressine permet un contrôle de l'hémorragie plus fréquent (près de 80 % des cas) et diminue la mortalité (26).

La terlipressine est aussi efficace que la vasopressine et mieux tolérée, même quand cette dernière est associée à un dérivé nitré. Il faut toutefois, respecter ses contre indications (grossesse, choc septique, insuffisance coronaire, hypertension artérielle, troubles du rythme, insuffisance rénale ou respiratoire, âge > 70 ans). Elle peut être utilisée dès la prise en charge du patient au domicile. Une étude a démontré qu'administrée en association avec un dérivé nitré au cours du transport par SAMU, avant le traitement endoscopique, elle améliorerait le contrôle initial de l'hémorragie (27).

La terlipressine et la sonde de tamponnement donnent des résultats similaires, en terme de contrôle de l'hémorragie, d'effets secondaires et de mortalité (28). Enfin une étude prospective randomisée et contrôlée ne mettait pas en évidence de différence entre la terlipressine et la sclérothérapie (29).

De l'ensemble de ces résultats on peut retenir que :

- ces vasoconstricteurs ont une efficacité avérée, supérieure à celle d'un placebo et comparable à celle de la sclérothérapie et des sondes de tamponnement,
- on doit préférer la glypressine. Si on utilise la vasopressine : un dérivé nitré doit lui être associé,
- ces médicaments sont bien tolérés, sous réserve de respecter leurs contre-indications.

Somatostatine

Polypeptide naturel de 14 acides aminés, cette hormone est présente dans le système nerveux central et le tube digestif. Du fait d'une demi-vie de 2 minutes, elle doit être administrée en perfusion continue. Il ressort des études hémodynamiques que :

- l'effet sur la pression portale est variable mais toujours modeste,
- un bolus permettrait de diminuer la pression portale,
- le débit sanguin splanchnique et le débit sanguin azygos sont constamment diminués (30).

La dose habituellement utilisée est 6 µg / 24h après un bolus de 0,250 µg mais une étude a montré que des doses supérieures ont une efficacité clinique plus grande (31).

Les études qui comparent la somatostatine à la vasopressine ou la terlipressine ne mettent pas en évidence de différence significative ni sur le contrôle de l'hémorragie ni sur la mortalité. Une méta-analyse prenant en compte 6 études incluant 295 patients montre une supériorité en terme d'efficacité et de tolérance de la somatostatine par rapport à la vasopressine (32). La somatostatine a été comparée à la sclérothérapie et aux sondes de tamponnement. L'efficacité était similaire avec un taux de complications moindre chez les patients traités par la somatostatine (26).

Octréotide

C'est un octapeptide, dérivé synthétique de la somatostatine dont la demi-vie est plus longue (90 mn environ). Il s'administre habituellement sous forme d'un bolus intra-veineux de 50 µg suivi d'une perfusion de 25 à 50 µg/h.

La seule étude disponible comparant l'octréotide à un placebo n'a pas montré d'effet bénéfique (33). C'est pour cela que l'efficacité de la molécule reste controversée, tout au moins lorsque la molécule est utilisée seule, puisque plusieurs études ont observé une diminution significative des récives hémorragiques précoces quand l'octréotide était associé à un traitement endoscopique (34). L'efficacité de ce médicament paraît confirmée par les résultats des travaux qui la comparent à la vasopressine, la terlipressine, la sonde de tamponnement ou la sclérothérapie, et ne montrent aucune différence significative en terme de contrôle de l'hémorragie (à 24 ou 48 heures) ni de mortalité.

Vapréotide

Il s'agit d'un autre analogue de la somatostatine. Une étude multicentrique française a montré son efficacité lorsqu'il est administré avant le traitement endoscopique (35).

Traitement endoscopique

L'endoscopie haute est un temps essentiel pour faire le diagnostic précis de la source du saignement. Le moment de sa réalisation dépend de l'efficacité du traitement vaso-actif initié aussitôt que possible : si l'hémorragie n'est pas contrôlée, l'endoscopie doit être faite dès que les conditions de sécurité sont remplies ; si l'hémorragie est stable, elle peut être différée au delà de plusieurs heures pour effectuer le geste dans les meilleures conditions (15).

Sclérose endoscopique

En 1939, deux chirurgiens ORL eurent l'idée d'injecter un produit sclérosant dans les cordons variqueux pour assurer le contrôle de l'hémorragie (36). L'injection d'un produit sclérosant dans la varice ou dans le tissu péri-variqueux a pour but d'obtenir l'hémostase par thrombose de la varice et/ou par compression du réseau veineux oesophagien. A long terme, la sclérothérapie conduit à la fibrose de la paroi des varices et de la muqueuse oesophagienne. L'injection doit débiter au niveau du cardia et

remonter sur les 5 derniers centimètres de l'oesophage. 1 à 5 cc sont injectés à chaque site. Il est recommandé de ne pas injecter plus de 20 cc de produit par séance. Les principaux produits utilisés sont le polidocanol et l'oléate d'éthanolamine. Les résultats sont similaires quel que soit le site d'injection (péri ou intra-variqueux) ou le produit utilisé (37, 38).

La sclérose expose à des complications. On observe des complications mineures telles que : fièvre, douleurs rétrosternales, dysphagie transitoire. Une bactériémie est fréquente après la sclérothérapie mais est rarement source de complications infectieuses. Des ulcérations muqueuses au site d'injection sont observées dans 70 % à 80 % des cas (39). Ces ulcérations se compliquent dans 20 % des cas d'hémorragies digestives (40).

Des complications majeures plus rares sont rencontrées: sténose oesophagienne, perforation oesophagienne, fistules oeso-bronchiques, pneumothorax, médiastinite... La mortalité imputable à la technique est d'environ 2 %.

La sclérothérapie a été comparée à la vasopressine, la terlipressine, la somatostatine et l'octréotide, et au tamponnement oesophagien. Dans l'ensemble, elle permet le contrôle de l'hémorragie dans environ 80 % des cas, se montrant d'une efficacité similaire à celle des autres techniques.

Ligature élastique

En 1986 GV Stiegmann et al (41,42) ont imaginé la ligature des varices oesophagiennes, inspirée de la technique des ligatures des varices hémorroïdaires pratiquée depuis les années 1950. La ligature s'est révélée aussi efficace que la sclérothérapie (43) et elle occasionne moins de complications.

Mais, sa réalisation n'est pas toujours aisée en période hémorragique, ce qui pourrait limiter son efficacité (44). L'association sclérose et ligature n'apporte pas de bénéfice par rapport à la ligature seule (45, 46). Actuellement, chaque fois que cela est possible, la ligature doit être préférée à la sclérothérapie.

Oblitération

Elle consiste en l'injection d'un tissu adhésif dans la lumière de la varice. La colle se solidifie au contact du sang et entraîne une thrombose de la varice. On utilise la colle acrylique (N-butyl-2-cyanoacrylate: Histoacryl). Son inconvénient majeur est le risque d'obturation du canal opérateur. L'association sclérose et colle serait plus efficace que la sclérose seule (47). La plupart des équipes la réserve actuellement à l'hémostase des ruptures de varices gastriques.

Associations des traitements médicamenteux et endoscopique

Plusieurs études ont établi l'intérêt d'associer les deux types de traitements (35, 48-51). Dans l'ensemble, l'efficacité du traitement combiné est égale ou supérieure à celle du traitement endoscopique utilisé seul sur le contrôle de l'hémorragie. Mais il n'a pas été possible de mettre en évidence un bénéfice en terme de survie.

En pratique, le traitement médicamenteux sera mis en place aussitôt que possible. Lors de l'endoscopie, un geste d'hémostase sera associé, de préférence par ligature. Si l'hémorragie est arrêtée lors de l'endoscopie, il n'est pas démontré que la sclérose ou la ligature soit utile (15).

Sondes de tamponnement

Le but est d'obtenir un arrêt du saignement en comprimant la ou les varices rompues. Deux types de sondes sont disponibles :

- Sengstaken-Blakemore : sonde à deux ballonnets pour les varices oesophagiennes
- Linton-Nachlas : sonde à ballonnet unique pour les varices cardio-tubérositaires ou fundiques.

Les différentes séries rapportent des taux de succès de 40 à 90 % (52-54). Cependant une récurrence survient une fois sur 2 dans les 24 heures. Cette compression est à l'origine d'un inconfort pour le patient et de complications parfois fatales dans 6 % à 20 % des cas (55) : pneumopathies d'inhalation, ulcères oesophagiens et rupture oesophagienne.

L'efficacité du tamponnement oesophagien a été comparée à celle des médicaments vaso-actifs (vasopressine, terlipressine, somatostatine et octréotide) et à la sclérothérapie : il n'y avait pas de

différence significative sur le contrôle de l'hémorragie ni sur la mortalité. Il s'agit donc d'une méthode efficace. En raison de sa morbidité, elle doit être réservée à des patients qui présentent une hémorragie digestive non contrôlée par les moyens médicamenteux et/ou endoscopiques, en attente d'un traitement plus définitif.

Dérivations porto-systémiques

La chirurgie de dérivation porto-systémique est un traitement efficace de l'hypertension portale. Mais elle n'augmente pas la survie du fait de sa morbidité propre (26). La possibilité de réaliser des anastomoses porto-systémiques calibrées par voie jugulaire (TIPS: Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) a relancé l'intérêt pour ces dérivations.

L'efficacité hémostatique des TIPS a été évaluée que par dix études (56-65). Les TIPS étaient réalisés chez des patients dont l'hémorragie n'était contrôlée ni par les médicaments ni par les méthodes endoscopiques. Ils ont permis d'obtenir un arrêt de l'hémorragie dans 90 % à 100 % des cas. Ces excellents résultats doivent être nuancés, car il s'agit d'études non contrôlées portant sur de petits échantillons. A plus long terme, plusieurs études contrôlées ont montré que les TIPS prévenaient plus efficacement les récurrences hémorragiques que la sclérothérapie. Cependant, comme toute anastomose porto-systémique, ils exposent à un risque accru d'encéphalopathie hépatique. La récurrence hémorragique survient dans environ 20 % des cas (66). Elle est principalement liée à une obstruction de la prothèse qui survient dans environ 50 % des cas à un an. L'obstruction précoce (3 premières semaines) est due à une thrombose aiguë du shunt et survient chez environ 10 % des patients. L'obstruction tardive (au delà de trois semaines) correspond à une hyperplasie du pseudo-intima (67) qui se développe sur les filaments métalliques des prothèses nues. La fréquence de cette complication impose un suivi régulier des prothèses par écho-Doppler et des réinterventions fréquentes. C'est le facteur limitant principal de la technique et le TIPS reste réservé actuellement aux échecs des traitements médicamenteux et endoscopiques. L'utilisation de nouvelles prothèses couvertes de tétra-fluoro-éthylène qui préviennent très efficacement ces obstructions (68), pourrait modifier les indications actuelles de cette technique. D'autant plus qu'une étude suggère que les patients à haut risque de récurrence hémorragique précoce et de décès, sélectionnés par un gradient de pression porto-sus-hépatique supérieur à 20 mmHg, pourraient bénéficier de la mise en place rapide d'un TIPS (69).

Conclusion

Dans la prise en charge des ruptures de varices oesophagiennes, les conférences de consensus de Paris (15) et de Baveno (7) recommandent :

- un traitement médicamenteux par glypressine, somatostatine ou octréotide, dès que le diagnostic de rupture de VO est cliniquement probable,
- d'associer un traitement endoscopique, la ligature de préférence,
- en cas de persistance ou de récurrence précoce de l'hémorragie, un nouveau geste d'hémostase endoscopique peut être tenté,
- si l'hémorragie persiste ou récurrence (hémorragie réfractaire) un TIPS peut être proposé, précédé par la mise en place d'une sonde de tamponnement si le saignement est abondant,
- à ces mesures spécifiques s'associent des traitements non spécifiques : restauration volémique pour prévenir le syndrome hépato-rénal, antibiothérapie, érythromycine IV pour vider l'estomac avant l'endoscopie.

RÉFÉRENCES

1. Carbonell N, Pauwels A, Fourdan O, Serfaty L, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004;40:652-9.
2. Cardenas A, Ginés 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.

3. De Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2001;5:645-63.
4. Les traitements d'urgence des hémorragies digestives hautes de l'hypertension portale de la cirrhose. Rapport final de la réunion de consensus. *Gastroenterol Clin Biol* 1990;14:63B-67B.
5. Recommandations pour la pratique clinique : remplissage vasculaire au cours des hypovolémies relatives ou absolues. *Rea Urg* 1997;6:331-425.
6. Castaneda B, Morales J, Lionetti R, Moitinho E, Andreu V, Perez-Del-Pulgar S, et al. Effects of volume restitution following a portal hypertensive-related bleeding in anesthetized cirrhotic rats. *Hepatology* 2001;33:821-5.
7. 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.
8. De Franchis R. Ed. Portal hypertension II. Proceedings of the second Baveno international consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies. Oxford : Blackwell Science; 1996.
9. De Franchis R. Ed. Portal Hypertension III. Proceedings of the IIIrd Baveno international consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies. Oxford : Blackwell Science; 2001.
10. Calès P, Lacave N, Silvain C, Vinel JP, Besseghir K, Lebrec D. Prospective study on the Baveno II consensus conference criteria in patients with cirrhosis and gastrointestinal bleeding. *J Hepatol* 2000;33:738-41.
11. Vlavianos P, Westaby D. Management of acute variceal haemorrhage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:335-42.
12. Bleichner G, Boulanger R, Squara P, Sollet JP, Parent A. Frequency of infections in cirrhotic patients presenting with acute gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg* 1986;73:724-46.
13. 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.
14. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur Kaspa R, Paul M, Yahav J, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:193-2000.
15. Conférence de Consensus Complications de l'Hypertension Portale. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:B318-B323.
16. Panos MZ, Moore K, Vlavianos P, Chambers J, Anderson J, Gimson A, et al. Effects of therapeutical paracentesis for tense ascites : sequential hemodynamic changes and right atrial size. *Hepatology* 1990;11:662-6.
17. Pozzi M, Osculati G, Boari G, Serboli P, Colombo P, Lambrughi C, et al. Time course of circulatory and humoral effects of rapid total paracentesis in cirrhotic patients with tense, refractory ascites. *Gastroenterology* 1994;106:709-19.
18. Kravetz D, Romero G, Argonz J, Guevara M, Suarez A, Abecasis R, et al. Total volume paracentesis decreases variceal pressure, size, and variceal wall tension in cirrhotic patient. *Hepatology* 1997;25:59-62.
19. 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.
20. 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 randomised controlled study. *Gastrointest Endosc* 2002;56:174-9.
21. Kehene JH, Hugues FA, Compertz ML. Use of surgical pituitin in control of esophageal varix bleeding : experimental study and report of two cases. *Surgery* 1956;39:917-925.
22. Valla D, Lee SS, Moreau R, Hadengue A, Sayegh R, Lebrec D. Effets de la glypressine sur les circulations splanchnique et systémique des malades atteints de cirrhose. *Gastroenterol Clin Biol* 1985;9:877-880.
23. Valla D, Girod C, Lee SS, Braillon A, Lebrec D. Lack of vasopressin action on splanchnic hemodynamics during bleeding : a study in conscious portal hypertensive rats. *Hepatology* 1988;8:5-10.

24. Tsai YT, Lee FY, Lin HC, Lee SD, Hsia HC, Lin WJ, et al. Hyposensitivity to vasopressin in patients with hepatitis B related cirrhosis during acute variceal hemorrhage. *Hepatology* 1991;13:407-12.
25. Groszmann RJ, Kravetz D, Bosch J, Glickman M, Bruix J, Bredfeldt J, et al. Nitroglycerin improves the hemodynamic response to vasopressin in portal hypertension. *Hepatology* 1982;2: 757-762.
26. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995;22:332-354.
27. Levacher S, Letoumoulin P, Pateron D, Blaise M, Lapandry C, Pourriat JL. Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastro-intestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet* 1995;346:865-868.
28. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Systematic review : terlipressin in acute oesophageal variceal hemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:53-64.
29. Escorsell A, Ruiz A, Planas R, Albillos A, Banares R, Calés P et al. Multicenter randomized controlled trial of terlipressin versus sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding : the TEST study. *Hepatology* 2000;32:471-6.
30. Bosch J, Kravetz D, Rodes J. Effects of somatostatin on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver : comparison with vasopressin. *Gastroenterology* 1981;80: 518-525.
31. 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.
32. Imperiale TF, Teran JC, Mc Cullough JC. A meta-analysis of somatostatin versus vasopressin in the management of acute variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1995;109:1289-1294.
33. Burroughs AK. Double blind RCT of 5 day octreotide versus placebo, associated with sclerotherapy for trial failures. *Hepatology* 1996;207:A352 (abstract).
34. Corley DA, Cello JP, Adkisson W, Ko WF, Kerlikowske K. Octreotide for acute esophageal variceal bleeding : a meta-analysis. *Gastroenterology* 2001;120:946-54.
35. Calés 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. French Club for the Study of Portal Hypertension. *N Engl J Med* 2001;344:23-8.
36. Crafoord C, Frenckner P. New surgical treatment of varicose veins of the esophagus. *Acta Otolaryngol* 1939; 27:422-429.
37. Sarin SK, Nanda R, Sachdev G, Chari S, Amand BS, Broor SL. Intra-variceal versus para-variceal sclerotherapy : a prospective, controlled, randomised, trial. *Gut* 1987; 28:657-662.
38. Westaby D, Melia WM, MacDougal BR, Hegarty JE, Williams R. Injection sclerotherapy for esophageal varices. A prospective randomized trial of different treatment shedules. *Gut* 1984; 25: 129-132.
39. Westaby D. Prevention of recurrent variceal bleeding : endoscopic techniques. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1992; 2:121-136.
40. Schuman BM, Berkman JW, Tedesco FJ, Griffin JW Jr, Assad RT. Complications of endoscopic injection sclerotherapy : a review. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:823-829.
41. Stiegmann GV, Cambre T, Sun JH. A new endoscopic elastic band ligating device. *Gastrointest Endosc* 1986; 32:230-233.
42. Stiegmann GV, Goff JS, Michaletz-Onody PA, Korula J, Lieberman D, Saeed ZA, et al. Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med* 1992; 326:1527-1532.
43. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:280-287.
44. Veltzke W, Adler RE, Hintz RE. Role of endoscopic ligation in active variceal bleeding under emergency conditions. *Endoscopy* 1996; 28:S50 (abstract).
45. Laine L, Stein C, Sharma V. Randomized comparison of ligation versus ligation plus sclerotherapy in patients with bleeding esophageal varices. *Gastroenterology* 1996;110:529-533.
46. Saeed ZA, Stiegmann GV, Ramirez FC, Reveille M, Goff JS, Hepps KS, Cole RA. Endoscopic variceal ligation is superior to combined ligation and sclerotherapy for esophageal varices. *Hepatology* 1997;25:71-74.

47. Thakeb F, Salam Z, Salam H, Abdel Raouf T, Abdel Kader S, Abdel Hamid H. The value of combine use of N-butyl-2-cyanoacrylate and ethanolamine oleate in the management of esophagogastric varices. *Endoscopy* 1995;27:358-364.
48. Avgerinos A, Nevens S, Raptis S, Fevery J, and the ABOVE Study Group. Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds : the european bleeding oesophageal variceal episodes randomised trial. *Lancet* 1997;350:1465-1499.
49. Besson I, Ingrand P, Person P, Boutroux D, Heresbach D, Bernard P, et al. Sclerotherapy with or without octreotide for acute variceal bleeding. *N Eng J Med* 1995; 333: 555-560.
50. Sung JY, Chung SCS, Yung MY, Lai CW, Chan FKL, Leung JWC, et al. Prospective randomized study of effect of Octreotide on rebleeding from oesophageal varices after endoscopic ligation. *Lancet* 1995;346:1666-1669.
51. Brunati S, Ceriani R, Curioni R, Brunelli L, Repaci G, Morini L. Sclerotherapy alone versus sclerotherapy plus terlipressin versus sclerotherapy plus octreotide in the treatment of acute variceal hemorrhage. *Hepatology* 1996;24:A207 (abstract).
52. Chojkier M, Conn HO. Esophageal tamponade in the treatment of bleeding varices. *Dig Dis Sci* 1980;25:262-267.
53. Hunt PS, Korman MG, Hansky J, Parkin WG. An 8-year prospective experience with balloon tamponade in emergency control of bleeding esophageal varices. *Dig Dis Sci* 1982;27:413-146.
54. Panes J, Teres J, Bosch J, Rodes J. Efficacy of balloon tamponade in treatment of bleeding gastric and esophageal varices. Results in 151 consecutive episodes. *Dig Dis Sci* 1988;33:454-459.
55. Haddock G, Garden OJ, McKee RF, Anderson JR, Carter DC. Esophageal tamponade in the management of acute variceal hemorrhage. *Dig Dis Sci* 1989;34:913-918.
56. McCormick PA, Dick R, Panagou EB, Chin JK, Greenslade L, McIntyre N et al. Emergency transjugular intrahepatic portosystemic stent shunting as salvage treatment for uncontrolled variceal bleeding. *Br J Surg* 1994;81:1324-7.
57. Rubin RA, Haskal ZJ, O'Brien CB, Cope C, Brass CA. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting : decreased survival for patients with high APACHE II scores. *Am J Gastroenterol* 1995;90:556-63.
58. Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Purdum PP, Shiffman ML, Tisnado J et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for patients with active variceal hemorrhage unresponsive to sclerotherapy. *Gastroenterology* 1996;111:138-46.
59. Sahagun G, Benner KG, Saxon R, Barton RE, Rabkin J, Keller FS et al. Outcome of 100 patients after transjugular intrahepatic portosystemic shunt for variceal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1444-52.
60. Banares R, Casado M, Rodriguez-Laiz JM, Camunez F, Matilla A, Echenagusia A et al. Urgent transjugular intrahepatic portosystemic shunt for control of acute variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1998;93:75-9.
61. Chau TN, Patch D, Chan YW, Nagral A, Dick R, Burroughs AK. « Salvage » transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory variceal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;14:981-7.
62. Gerbes AL, Gulberg V, Wagershauser T, Holl J, Reiser M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for variceal bleeding in portal hypertension : comparison of emergency and elective interventions. *Dig Dis Sci* 1998;43:2463-9.
63. Patch D, Nokolopoulou V, McCormick A, Dick R, Armonis A, Wannamethee G et al. Factors related to early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt for failed endoscopic therapy in acute variceal bleeding. *J Hepatol* 1998;28:454-60.
64. Azoulay D, Castaing D, Majno P, Saliba F, Ichai P, Smail A et al. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2001;35:590-7.
65. Bizollon T, Dumortier J, Jouisse C, Rode A, Henry L, Boillot O et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for patients with active variceal hemorrhage unresponsive to sclerotherapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:369-75.
66. Conn HO. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts versus sclerotherapy : a discussion of discordant results. *Ann Intern Med* 1997; 126: 907-910.
67. Ducoin H, El-Khoury J, Rousseau H, Barange K, Peron JM, Pierragi MT, et al. Histopathologic analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 1997;25:1064-1069.

68. Bureau C, Garcia-Pagan JC, Pomier-Layrargues G, Otal P, Chabbert V, Cortez C et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene (PTFE) coated stents for TIPS : results of a randomized study. *Gastroenterology* 2004;126:469-75.
69. Monescillo A, Martinez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jumenez 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.