

## Hémorragie digestive chez le malade atteint de cirrhose

D. PATERON<sup>1</sup>, K. LEVECQUE<sup>1</sup>, J.-L. POURRIAT<sup>2</sup>

### 1. Introduction

L'hémorragie digestive est une complication fréquente chez les malades atteints de cirrhose. L'hémorragie est le plus souvent liée à une rupture de varices œsophagiennes et l'hypertension portale est responsable de 80 % des hémorragies chez ces malades. La gravité de la cirrhose en relation avec le degré d'insuffisance hépatique, est le facteur pronostique majeur de ces hémorragies. L'utilisation des vasopresseurs dans la phase initiale de prise en charge est un élément important de l'action thérapeutique de l'urgentiste. L'endoscopie par ligature ou sclérothérapie assure l'hémostase en urgence dans les hémorragies actives. Ce traitement hémostatique doit être complété par le traitement préventif ou curatif des complications associées à l'hémorragie.

### 2. Histoire naturelle et facteurs de gravité des hémorragies

#### 2.1. Histoire naturelle

Le risque de survenue d'une hémorragie digestive dans les deux ans qui suivent le diagnostic de cirrhose est estimé à 20 %. Les facteurs prédictifs de la survenue d'une hémorragie sont liés au degré d'insuffisance hépatique, aux anomalies endoscopiques. L'incidence annuelle d'une hémorragie digestive chez le malade atteint de cirrhose, est de l'ordre de 20 %. Le risque de

1. Service des Urgences, Hôpital Saint-Antoine, APHP, Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris VI.

2. Service des Urgences, Hôpital Hôtel-Dieu, APHP, Université René-Descartes, Paris V.

Correspondance : Dominique Pateron, Service des Urgences, Hôpital, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris. E-mail : dominique.pateron@sat.aphp.fr

récidive hémorragique, dans le mois qui suit l'hémorragie initiale, est un facteur important de gravité. Bien que 50 à 70 % des hémorragies s'arrêtent spontanément dans les 3 premiers jours, 50 % des malades saignent à nouveau dans les 10 premiers jours qui suivent l'hémorragie initiale. Le risque de récurrence hémorragique est lié au degré d'insuffisance hépatique. Les autres facteurs qui interviennent sont la sévérité de l'hémorragie déterminée par son caractère actif, le nombre de culots transfusés, l'existence d'un choc hémorragique initial, le degré d'hypertension portale, la survenue d'une infection systémique.

## 2.2. Facteurs de gravité et mortalité

La gravité de l'atteinte hépatique est le facteur pronostique majeur de la survie. D'autres facteurs moins importants sont la fonction rénale, l'âge du malade et l'existence d'une intoxication alcoolique au moment de l'hémorragie et l'existence d'un carcinome hépato-cellulaire. La survenue d'une infection est également un facteur pronostique de survie indépendant. En revanche, l'origine de la cirrhose, l'existence d'épisodes hémorragiques antérieurs ne semblent pas être des facteurs de survie indépendants (Tableau 1).

La mortalité globale dans l'année qui suit une hémorragie est de l'ordre de 30 %. Ce taux est proche de 50 % pour les malades appartenant à la classe C de Child-Pugh (Tableau 2). Le décès n'est directement lié à la perte sanguine initiale que dans environ 1/4 des cas. Néanmoins, l'hémorragie s'associe souvent à des complications, telles que les infections, l'encéphalopathie aiguë, l'insuffisance hépatique et rénale qui participent au décès. Après le 3<sup>e</sup> mois qui suit l'épisode hémorragique, la survie tend à rejoindre celle des malades n'ayant pas eu d'hémorragie digestive et ayant une fonction hépatique de gravité comparable.

**Tableau 1** – Facteurs de gravité d'une hémorragie digestive chez le malade atteint de cirrhose

- |   |
|---|
| <p>Fonction hépatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Score de Child-Pugh (gravité de la cirrhose).</li> <li>– Ascite.</li> <li>– Encéphalopathie.</li> </ul> <p>Épisode hémorragique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Choc hémorragique.</li> <li>– Besoins transfusionnels.</li> </ul> <p>Facteurs associés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Âge.</li> <li>– Alcoolisme actif.</li> <li>– Fonction rénale.</li> <li>– Infections.</li> <li>– Carcinome hépato-cellulaire.</li> </ul> |
|---|

**Tableau 2** – Classification de Child-Pugh : Score de gravité des cirrhoses

	1	2	3
Encéphalopathie	absente	astérisis	troubles de conscience
Ascite	absente	modérée	importante
Bilirubinémie (mmol/L)	< 35	35-50	> 50
Albuminémie (g/L)	> 35	28-35	< 28
Taux de prothrombine (%)	> 50	40-50	< 40

	score
Classe A	5-6
Classe B	7-9
Classe C	10-15

### 3. Prise en charge initiale d'une hémorragie chez un patient atteint de cirrhose

#### 3.1. Diagnostic positif

L'hémorragie peut se révéler par l'extériorisation de sang sous la forme d'hématémèse, d'un méléna ou d'une rectorragie. L'hémorragie peut également se traduire par un état de choc ou un malaise inexplicé qui est alors le motif de recours aux urgences. En cas de doute diagnostique (absence de saignement extériorisé), la pose d'une sonde gastrique, dès le début de la prise en charge, permet de confirmer le diagnostic. Aucune étude n'a montré que la pose d'une sonde gastrique entraînait un risque spécifique de lésion d'une varice œsophagienne. La sonde gastrique associée à des lavages permet d'apprécier le caractère actif de l'hémorragie. La démonstration de l'intérêt de l'érythromycine pour favoriser la vidange de l'estomac pourrait permettre de s'abstenir de poser une sonde gastrique (1). La conférence de consensus sur les hémorragies du malade atteint de cirrhose conseille l'utilisation de l'érythromycine en dehors des contre-indications, en particulier l'existence d'un QT long (2).

#### 3.2. Diagnostic de gravité et gestes immédiats

Il convient d'évaluer d'emblée l'état hémodynamique du patient. Parallèlement, les gestes immédiats consistent à poser 1 ou mieux 2 voies veineuses périphériques de bon calibre. La voie périphérique est posée de préférence à 1 voie centrale, risquée chez ces malades qui présentent des troubles de coagulation.

Lors d'une hémorragie aiguë, la perte sanguine est responsable d'une baisse de la perfusion tissulaire en oxygène qui doit être corrigée sans délai. Une oxygénothérapie, en cas d'hémorragie importante ou de pathologie cardio-respiratoire, est instituée.

### 3.3. Appréciation de la gravité

Elle repose sur l'appréciation de l'abondance de l'hémorragie, son caractère actif et les pathologies associées. L'état hémodynamique est apprécié sur des paramètres hémodynamiques, pression artérielle et fréquence cardiaque. Les signes cliniques tels que pâleur, soif, sueurs, agitation, encéphalopathie, fréquence respiratoire témoignent de la gravité de l'hémorragie. Il n'existe pas de critères spécifiques pour estimer la perte sanguine chez le malade atteint de cirrhose et on se réfère aux recommandations pour la pratique clinique proposées sur le remplissage vasculaire au cours des hypovolémies relatives ou absolues (3). La mesure de la fréquence cardiaque doit toujours être interprétée en fonction de la prise des médicaments en particulier, des bêtabloquants et d'un éventuel syndrome de sevrage associé. L'intensité des signes cliniques est étroitement liée à la rapidité avec laquelle cette perte sanguine s'est constituée. Le caractère actif de l'hémorragie est un élément pronostique important qu'il n'est pas toujours facile de déterminer. L'hématémèse et la rectorragie témoignent d'une hémorragie active. Les lavages gastriques permettent d'apprécier l'activité de l'hémorragie. L'aspect du liquide aspiré renseigne sur le caractère récent du saignement et a une valeur comparative lors de la répétition des lavages. L'hématocrite initial n'est pas un bon reflet de la perte sanguine car l'hémodilution nécessite quelques heures. L'existence d'une cardiopathie, d'une insuffisance respiratoire, d'une insuffisance rénale sont des éléments de gravité.

## 4. Mesures thérapeutiques (Tableau 3)

La prise en charge thérapeutique des malades atteints de cirrhose ayant une hémorragie digestive repose sur des mesures dont certaines sont propres à l'existence de la cirrhose. Il est donc nécessaire de reconnaître, très précocement, la cirrhose qui repose sur des critères cliniques simples dont la spécificité est excellente bien que leur sensibilité soit faible. Deux des 5 signes suivants peuvent orienter le diagnostic : angiomes stellaires, foie ferme, ascite, circulation veineuse collatérale, ictère, encéphalopathie. La prise en charge des malades associe une compensation de la volémie, la mise en route de traitements hémostatiques et la prévention des complications.

### 4.1. Remplissage vasculaire

La restauration de l'hémodynamique doit être précoce. À l'état de base, la volémie du cirrhotique est plus élevée que celle du sujet normal, le débit cardiaque est élevé, la pression artérielle est basse, les résistances périphériques abaissées

**Tableau 3** – Mesures générales de prise en charge des hémorragies digestives chez le malade atteint de cirrhose

- Protection des voies aériennes :
  - Intubation si troubles de la conscience.
  - Sonde gastrique à discuter.
- Remplissage vasculaire :
  - Cristalloïdes.
  - Transfusion.
- Utilisation des vasopresseurs :
  - Somatostatine.
  - Terlipressine.
- Antibiothérapie préventive :
  - Hémoculture et ponction d'abcès.
  - Quinolone ou C3G.
- Fonction rénale :
  - Diurèse > 50 mL/h.
  - Éviter les substances néphrotoxiques.
- Fonction métabolique :
  - Injection de thiamine en cas d'alcoolisme.
  - Régulation glycémique.
  - Correction des troubles ioniques.
- Fonction neurologique :
  - Éviter les sédatifs.

et la pression portale élevée. Lors d'une hémorragie, la pression portale diminue lorsque la volémie baisse. Ceci pourrait expliquer l'arrêt spontané de l'hémorragie dans 70 % des cas. À l'inverse, lors du remplissage vasculaire, la pression portale réaugmente plus vite que la volémie. Il faut donc éviter une correction excessive de l'hypovolémie. Le but du remplissage vasculaire est de maintenir un équilibre hémodynamique ainsi qu'une pression de filtration glomérulaire efficace. L'objectif d'une pression artérielle systolique de 90-100 mmHg est suffisant et ne doit pas être dépassé. Les cristalloïdes (sérum salé isotonique) doivent être utilisés de première intention. Les colloïdes peuvent être utilisés pour les pertes sanguines évaluées à plus de 800 ml. Le recours aux transfusions est nécessaire pour l'objectif du maintien d'un hématoците entre 25 % et 30 %.

## 4.2. Surveillance

La tachycardie doit être interprétée en fonction de l'utilisation fréquente des bêta-bloquants. L'arrêt de l'hémorragie est jugée sur plusieurs critères : absence de sang aux éventuels lavages gastriques, stabilité des paramètres hémodynamiques, stabilisation du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite, arrêt des transfusions sanguines. Aucun n'est satisfaisant et le meilleur critère semble être la stabilité clinique et hémodynamique pendant 24 heures.

Une diminution des facteurs de coagulation est très fréquemment observée chez le malade atteint de cirrhose ; elle vient aggraver des perturbations liées à l'insuffisance hépatique. Cependant, il n'y a pas d'arguments dans la littérature pour

préconiser leur correction par perfusion de facteurs de coagulation. Cet apport peut d'ailleurs comporter un risque de surcharge volémique.

### 4.3. Traitement des infections

Un traitement préventif systématique des infections est préconisé. Il repose sur l'utilisation de fluoroquinolone, *per os* ou par voie parentérale dans un premier temps. Ce traitement a fait la preuve de son efficacité en terme de mortalité. En cas de cirrhose sévère ou d'utilisation chronique de fluoroquinolone, l'administration de céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération est recommandée (4).

## 5. Traitements hémostatiques

### 5.1. Traitements vasopresseurs

Les traitements vasopresseurs ont pour but de diminuer le flux sanguin et la pression au niveau de la veine du système-porte qui saigne. Il convient de les utiliser le plus précocement possible dans la prise en charge des hémorragies digestives liées à la cirrhose. Ces produits sont actuellement utilisés aux urgences et une étude a montré l'intérêt de débiter le traitement vasopresseur dès la période préhospitalière de prise en charge du malade par le SMUR (5). Ces traitements favorisent l'hémostase initiale, améliorent les conditions de réalisation de l'endoscopie et permettent un geste d'hémostase plus facile et plus efficace. Les agents vasoconstricteurs utilisables dans les hémorragies liées à l'hypertension portale appartiennent à 2 classes principales (Tableaux 4).

– Les dérivés de la vasopressine représentés par la terlipressine : il s'agit d'un analogue synthétique qui entraîne une diminution de la pression portale, une diminution du débit sanguin azygos, une diminution de l'index cardiaque et une augmentation de la pression artérielle sanguine. La terlipressine s'administre par voie intraveineuse stricte à la dose de 1 à 2 mg par injection toutes les 4 heures en fonction du poids. Une métaanalyse montre que la terlipressine permet un contrôle de l'hémorragie plus fréquent que le placebo (6). La terlipressine est contre-indiquée en cas de grossesse ou d'état de choc. En cas d'insuffisance

**Tableau 4** – Utilisation des vasopresseurs en cas d'hémorragie digestive liée à l'hypertension portale

Vasopresseur	Dose	Bolus	Voie
Terlipressine	1 à 2 mg toutes les 4 heures	non	IV stricte
Somatostatine	0,250 mg/h 6 mg/jour	0,250 mg	perfusion continue
Octréotide	0,025-0,050 mg/heure 0,6-1,2 mg/jour	non	perfusion continue

coronarienne, d'hypertension artérielle, de troubles du rythme, d'insuffisance rénale ou respiratoire ou si le malade est âgé de plus de 70 ans, la contre-indication est relative. La recherche de ces contre-indications est établie dans l'urgence par l'interrogatoire et un ECG systématique.

– La somatostatine est un polypeptide naturel dont la demi-vie est de quelques minutes. Elle doit donc être administrée en perfusion continue. La dose habituellement utilisée est de 0,250 mg/heure après l'administration d'un bolus de 0,250 mg. Elle diminue le débit sanguin splanchnique et le débit sanguin azygos, mais le mécanisme d'action de la somatostatine est mal connu. Une métaanalyse des essais comparant l'efficacité de la somatostatine et de la vasopressine a montré une supériorité en terme de contrôle de l'hémorragie (Odds ratio 0,68 ; 0,45-1,04) et de tolérance de la somatostatine (6.5 vs 49 %) mais ne montre pas de différence en termes de mortalité. Plusieurs études n'ont pas montré de différence significative d'efficacité entre la somatostatine d'une part et la sclérothérapie ou des sondes de tamponnement d'autre part. Les complications sont moindres chez des patients traités par somatostatine. Sa tolérance est excellente (7).

– L'octréotide est un octapeptide, dérivé synthétique de la somatostatine dont la demi-vie est de 90 minutes. Les résultats des études hémodynamiques concernant l'octréotide sont proches de ceux de la somatostatine. Les travaux comparant l'octréotide à la vasopressine, la terlipressine, la sclérothérapie ou les sondes de tamponnement ne montrent aucune différence significative en termes de contrôle de l'hémorragie ou de mortalité. Cependant, ces travaux portaient sur des effectifs relativement faibles et les conditions d'utilisation de l'octréotide étaient variables.

## 5.2. Tamponnement œsophagien

Qu'il s'agisse de la sonde de Blakemore à double ballonnets ou de Linton à simple ballonnet, elles doivent toujours être gonflées avec de l'air. Il faut vérifier radiologiquement leur position. Les malades ayant une encéphalopathie avec des troubles de la conscience doivent être préalablement intubés. Lors d'une rupture de varices œsophagiennes ou gastriques, le tamponnement œsophagien permet d'obtenir une compression hémostatique et il s'avère aussi efficace que la sclérothérapie endoscopique d'urgence pour obtenir l'hémostase initiale. Cependant, il existe un risque de récurrence au dégonflage de la sonde et sa pose est grevée de nombreuses complications iatrogènes, pneumopathies d'inhalation, ruptures œsophagiennes qui sont fatales dans 6 à 20 % des cas. Il constitue donc une méthode d'hémostase d'attente notamment dans les hémorragies de grande abondance ou pour un transport médicalisé.

## 5.3. Endoscopie digestive

L'endoscopie digestive haute doit être réalisée dès que l'état hémodynamique est stabilisé. Les performances diagnostiques de l'endoscopie sont améliorées par la précocité du geste. Il doit être réalisé dans les 12 premières heures qui suivent

le début de l'hémorragie. Dans cette attente et lorsque l'hémorragie est active, un traitement par vasopresseur doit être entrepris. Une intubation trachéale préalable à l'endoscopie est nécessaire chez les malades ayant une encéphalopathie ou des troubles de conscience. Lorsque l'hémorragie est responsable d'un état de choc persistant malgré le traitement vasopresseur, la pose d'une sonde de tamponnement œsophagien permet d'attendre l'endoscopie. La rupture de varices œsophagiennes est la cause principale de ces hémorragies. Dans les études récentes où l'endoscopie est réalisée très précocement, la prévalence de la rupture de varices œso-gastriques est de 80 %. Lorsqu'il n'y a plus d'hémorragie active lors de l'endoscopie et que l'examen gastro-duodénal complet n'a pas montré de lésion susceptible de saigner en dehors des varices œsophagiennes, on peut considérer que les varices sont à l'origine de l'hémorragie. D'autres lésions liées à l'hypertension portale peuvent être observées : varices gastriques (sous-cardiales ou cardio-tubérositaires) et gastropathie congestive d'aspect pavimenteux. Le saignement par rupture de varices gastriques représente moins de 10 % des hémorragies. L'évolution des hémorragies par rupture de varices gastriques apparaît moins favorable du fait d'une hémostase plus difficile à obtenir et une plus grande fréquence des récives. La gastropathie congestive d'hypertension portale est à l'origine de 10 % de l'ensemble des hémorragies. La présence d'érosion, d'ecchymose ou de signes de la « série rouge » au niveau des varices ne témoignent pas d'un saignement récent mais sont des facteurs prédictifs de la survenue d'une hémorragie. L'endoscopie digestive basse est utile dans le diagnostic des varices ectopiques colorectales dont le développement est favorisé en cas de stomie abdominale, et qui seraient responsables de 1 % des hémorragies digestives par hypertension portale.

#### 5.4. Méthodes d'hémostase endoscopique

Elles doivent être mises en œuvre au moment de l'endoscopie diagnostique et demeurent actuellement le traitement de choix pour une hémorragie digestive par rupture de varice œsophagienne (8,9).

##### 5.4.1. Sclérothérapie

Elle consiste à injecter à proximité de la varice un agent sclérosant, le plus utilisé étant le polidocanol (Aetoxisclérol®). L'action du produit sclérosant est triple : il provoque, dès son injection, une compression mécanique de la varice qui joue sans doute un rôle important dans l'hémostase primaire ; il entraîne secondairement une thrombose de la varice ; enfin il provoque une réaction inflammatoire locale intense d'apparition retardée qui aboutit à une fibrose localisée. La sclérothérapie est réalisée à l'aide d'une aiguille à usage unique introduite dans le canal opérateur de l'endoscope. Les études contrôlées ont montré un taux d'hémostase initiale de l'ordre de 80 % en période d'hémorragie active qui confirme l'efficacité de cette méthode. Lorsque la sclérothérapie est comparée à la sonde de tamponnement, on constate une supériorité de la sclérothérapie pour faire l'hémostase initiale (*odds ratio* 0,15 ; 0,04-0,53) et pour réduire la récive hémorragique (*odds ratio* 0,68 ; 0,44-1,04) mais on n'observe pas de réduc-



tion significative de la mortalité (*odds ratio* 0,75 ;0,49-1,15). De nombreuses études ont comparé la sclérothérapie en urgence et l'utilisation des vaso-presseurs. On n'observe pas de différence significative pour l'hémostase primaire ni pour la mortalité.

#### 5.4.2. Ligature élastique

La ligature élastique par voie endoscopique a été proposée pour le traitement des varices œsophagiennes et gastriques. Elle fait appel au même principe que celui des ligatures élastiques pour hémorroïdes. Cette technique est de plus en plus utilisée pour l'hémostase en urgence. Elle paraît particulièrement intéressante pour les varices de grande taille qui s'observent chez les patients les plus graves. Les premières études non contrôlées ont montré des résultats sur l'hémostase en urgence, proches de ceux de la sclérothérapie. Une métaanalyse a montré que l'efficacité pour l'hémostase primaire (84 *versus* 86 %) n'était pas différente et qu'il n'y avait pas de différence sur la récurrence hémorragique. Contrairement à la sclérothérapie, la réaction inflammatoire après ligature élastique est très limitée et les complications observées avec cette technique sont plus rares. L'association de la terlipressine ou de la somatostatine aux techniques d'hémostase endoscopiques permet d'obtenir un taux d'hémostase primaire plus élevé (10). D'autres méthodes endoscopiques ont été utilisées pour les varices œsophagiennes et gastriques. L'injection endoscopique de colle biologique, type Hystoacryl paraît intéressante dans le traitement des varices sous-cardiales Elle permet d'obtenir une hémostase dans plus de 3/4 des cas. Le traitement endoscopique en urgence de l'ulcère gastro-duodéal chez le malade atteint de cirrhose est semblable à celui des malades qui n'ont pas d'hépatopathie.

### 5.5. Traitements chirurgicaux

L'anastomose porto-cave chirurgicale est très efficace pour diminuer l'hypertension portale et assurer l'hémostase en cas d'hémorragie digestive par rupture de varices, cependant, la mortalité de ces interventions est majeure, de l'ordre de 80 % en urgence chez les malades appartenant à la classe C de Child-Pugh. Il est donc recommandé de ne pas opérer les malades ayant une insuffisance hépatique très sévère et de proposer une dérivation porto-systémique ou une transection œsophagienne chez les malades appartenant à la classe A de Child-Pugh, en cas d'échec des méthodes d'hémostase endoscopique et pharmacologique. La transplantation hépatique présente l'avantage théorique de traiter l'insuffisance hépatique et l'hypertension portale, mais le délai moyen entre l'épisode hémorragique et la possibilité de transplantation en limite la portée pratique.

### 5.6. Radiologie interventionnelle

Le shunt porto-systémique intrahépatique ou TIPS est une technique de radiologie interventionnelle qui utilise un stent afin de créer et de maintenir le chenal entre la veine sus-hépatique et la veine porte. Dans une étude portant sur 100 malades dont 25 % appartenaient à la classe C de Child-Pugh, l'hémorragie

était contrôlée dans plus de 90 % des cas avec une mortalité de 6 % et une récurrence hémorragique de 10 %. La survenue d'une encéphalopathie dans les suites de la pose d'un shunt est comparable à celle observée après chirurgie. Il est recommandé de proposer cette méthode dans les cas où l'hémorragie n'est pas contrôlée par les traitements pharmacologiques ou endoscopiques.

## 6. Conclusion

La prise en charge des hémorragies digestives des malades atteints de cirrhose a sensiblement évolué ces dernières années. L'utilisation des vasopresseurs, somatostatine ou terlipressine, doit être très précoce. Les techniques d'hémostase endoscopique se sont modifiées, l'utilisation de la ligature élastique tendant à se substituer à la sclérose endoscopique. Le traitement hémostatique de l'hémorragie doit être complété par le traitement des complications associées à l'hémorragie, en particulier les complications infectieuses. L'ensemble de ces mesures a amélioré le pronostic de ces hémorragies dont le pronostic reste cependant étroitement lié à la gravité de l'insuffisance hépatique.

## Références

1. Carbonnel 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.
2. Conférence de consensus. Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; 28 : B324-B34.
3. Recommandations pour la pratique clinique : remplissage vasculaire au cours des hypovolémies relatives ou absolues. *Rea Urg* 1997 ; 6 : 331-425.
4. Bernard B, Grange JD, Khac EN et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999 ; 29 : 1655-61.
5. Levacher S, Letoumelin P, Pateron D et al. Early administration of terlipressin plus trinitrin to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet* 1995 ; 346 : 865-8.
6. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Systematic review: terlipressin in acute esophageal variceal hemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ; 17 : 53-64.
7. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: a evidence-base approach. *Sem Liv Dis* 1999 ; 19 : 475-505.
8. Sass DA, Chopra KB. Portal hyper tension and variceal hemorrhage. *Med Clin N Am* 2009 ; 93 : 837-53.
9. 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.
10. Escorsell A, Bordas JM, Ruiz del Arbol L, Jaramillo J L, Planas R, Banares R et al. Randomized controlled trial of sclerotherapy versus somatostatin infusion in the prevention of early rebleeding following acute variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. Variceal Bleeding Study Group. *J Hepatol* 1998 ; 29 : 779-88.