

## Résultats de l'obturation endoscopique des varices gastriques hémorragiques par colle biologique

Sondes Bizid, Riadh Bouali, Wafa Haddad, Ghanem Mohamed, Hatem Ben Abdallah, Nabil Abdelli

Université Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, Hôpital militaire principal d'instruction de Tunis, Service d'hépatogastro-entérologie, 1087, Tunis, Tunisie

S. Bizid, R. Bouali, W. Haddad, G. Mohamed, H. Ben Abdallah, N. Abdelli

S. Bizid, R. Bouali, W. Haddad, G. Mohamed, H. Ben Abdallah, N. Abdelli

Résultats de l'obturation endoscopique des varices gastriques hémorragiques par colle biologique

Outcomes of endoscopic gluing with cyanoacrylate glue of bleeding gastric varices

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°05) : 346-351

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°05) : 346-351

### R É S U M É

**Prérequis :** L'hémorragie par rupture de varices gastriques s'associe à une importante morbidité et mortalité. Son traitement optimal n'est pas encore standardisé et l'obturation par colle biologique est le traitement le plus souvent proposé. Les résultats à long terme de cette technique sont encore controversés.

**But :** Evaluer l'innocuité et l'efficacité de l'obturation des varices gastriques par colle biologique.

**Méthodes :** Etude rétrospective colligeant tous les patients, ayant présenté une hémorragie par rupture de varice gastrique, traités par colle biologique, entre Janvier 2000 et Aout 2011, dans l'unité d'endoscopie digestive.

**Résultats :** Seize patients (9 hommes, 7 femmes) ont bénéficié d'au moins une séance d'obturation à la colle. Le suivi moyen était de 33 mois et incluait 13 patients (3 patients perdus de vue). L'âge moyen était de 60 ans (3-80ans). Tous les patients avaient des stigmates de saignement récent à l'endoscopie. Les patients ont eu en moyenne 2 séances d'obturation (1-3 séances). Le N-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl®) était le produit le plus souvent utilisé. Aucune complication imputable à l'injection de cyanoacrylate n'a été observée. Aucun patient n'a présenté de récurrence hémorragique précoce ou tardive par rupture de varice gastrique. Deux patients sont décédés durant la période de suivi.

**Conclusion :** L'obturation des varices gastriques par colle biologique semble être un moyen thérapeutique sûr et efficace, à court et à long terme, en prophylaxie secondaire de l'hémorragie par rupture de varice gastrique.

### S U M M A R Y

**Background:** Gastric variceal bleeding is associated with significant morbidity and mortality. Its optimal treatment is not yet standardized and glue injection is the most often proposed treatment. The long-term results of this technique are still controversial.

**Aim:** To assess the safety and efficacy of gastric variceal glue injection.

**Methods:** Consecutive patients that underwent glue injection for gastric variceal bleeding in our endoscopy unit, from January 2000 to August 2011, were assessed.

**Results:** Sixteen patients (9 men, 7 women) underwent cyanoacrylate glue injections for gastric variceal bleeding. The median follow-up period of 13 patients was 33 months (three were lost to follow-up). The average age was 60 years (3 - 80 years). All patients had stigmata of recent bleeding at endoscopy. Patients underwent an average of 2 gluing sessions (1-3 sessions). N-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl®) was the most often product used. No significant complications from cyanoacrylate injection were observed. No patient had a recurrent variceal bleeding. During the median follow-up period, two patients died.

**Conclusion:** Our data suggest that cyanoacrylate injection therapy is safe and effective for the prevention of short- and long-term bleeding from gastric varices.

### M o t s - c l é s

Hémorragie digestive, Varice gastrique, Endoscopie thérapeutique, Colle biologique, Hypertension portale.

### Key - w o r d s

Therapeutic endoscopy, Bleeding gastric varices, Cyanoacrylate glue, Portal hypertension

L'hémorragie digestive (HD) par rupture de varices est la complication la plus pourvoyeuse de décès au cours de la cirrhose avec une mortalité avoisinant 20% (1,2). Environ 4% des patients cirrhotiques ont des varices gastriques (VG) objectivées sur la fibroscopie œso-gastro-duodénale (FOGD) de dépistage. Le développement de VG semble être plus fréquent en cas d'hypertension portale (HTP) non cirrhotique (3). En effet, approximativement 20% des patients ayant une HTP non cirrhotique ont des VG associées à des varices œsophagiennes (VO), et 5-12% de ces patients ont des VG isolées (4). Les VG sont classiquement subdivisées en GOV (VG en continuité avec des VO) et IVG (VG isolées) (5). L'HD par rupture de VG semble être plus grave et plus difficile à prendre en charge que celle secondaire à la rupture des VO ; elle est également de survenue moins fréquente (6). Les moyens de prise en charge de l'HD par rupture de VG sont classés en moyens pharmacologiques (béta-bloquants et vasoconstricteurs), moyens endoscopiques (ligature élastique, sclérothérapie et obturation à la colle biologique), et anastomoses porto systémiques radiologiques (TIPS) ou chirurgicales. Cependant, des études multicentriques rigoureuses comparant ces différents moyens thérapeutiques ne sont malheureusement pas disponibles, raison pour laquelle, les recommandations de prise en charge des VG sont basées sur les quelques études rétrospectives et prospectives disponibles, sur les avis des experts et sur l'expérience de la prise en charge des VO (1). De même, peu d'études évaluant l'efficacité de l'obturation à la colle biologique des VG ont été publiées. Notre travail représente la première étude tunisienne ayant pour objectif d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'obturation des VG à la colle biologique.

## PATIENTS ET METHODES

### PATIENTS

Nous avons mené une étude rétrospective portant sur tous les patients ayant présenté une hémorragie par rupture de VG, traités par colle biologique, entre Janvier 2000 et Août 2011, à l'unité d'endoscopie digestive de l'hôpital militaire de Tunis. Nous avons consulté tous les comptes rendus d'endoscopie durant cette période et nous avons inclus les patients qui ont saigné de leurs VG et ceux qui ont bénéficié d'au moins une séance d'obturation à la colle biologique. En se basant sur la description de l'endoscopiste, les VG étaient classées selon la classification de Sarin et al (5) (figure 1).

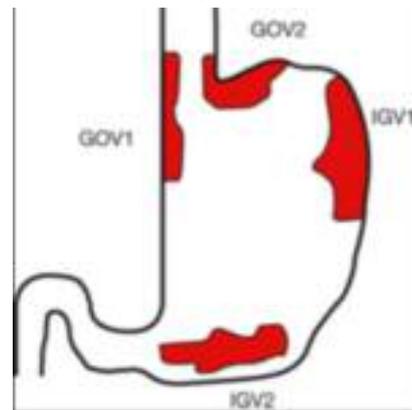
### METHODES

Pour chaque patient, nous avons déterminé l'âge, le sexe, l'étiologie de l'HTP, le mode de révélation de l'hémorragie digestive ainsi que sa prise en charge immédiate, le délai entre l'épisode hémorragique et la séance d'obturation. Les constatations endoscopiques étaient également décrites : type de VG, nombre de VG, autres anomalies endoscopiques associées, le type de saignement : actif (saignement en jet) ou stigmates de saignement récent (caillot adhérent, clou plaquettaire ou ulcération au niveau d'une VG) (figures 1a et 1b). Le type et la quantité de colle utilisée sont notés ainsi que

le nombre de séances d'obturation pour chaque patient. Le succès était défini par l'absence de récurrence hémorragique d'origine variqueuse gastrique et l'innocuité de la technique était basée sur la survenue ou non d'incidents au cours de l'acte et la survenue ou non de complications au cours du suivi.

**Figure 1 :** Classification de Sarin et al (5) des VG :

GOV1 : VO se prolongeant sur la petite courbure. GOV2 : VG fundiques en continuité avec les VO IVG1 : Varices fundiques isolées IVG2 : Varices isolées dans le corps, l'antra ou le duodénum



**Figure 1a :** Varice gastrique avec saignement actif



**Figure 1b :** Varice gastrique avec stigmate de saignement récent



La technique d'obturation des varices gastriques (7) par colle biologique repose sur l'utilisation d'un mélange de 1ml de cyanoacrylate (Histoacryl® ou Glubran®) et 1ml de Lipiodol®. La quantité de cyanoacrylate doit être supérieure à 0,5 ml par varice. Une dose plus importante (jusqu'à 3 ml) peut être nécessaire pour les grosses varices. Le cathéter muni de l'aiguille à sclérose est d'abord lubrifié par une seringue de 1,5 ml de Lipiodol®. Afin d'éviter la polymérisation de la colle dans le cathéter, il est conseillé de maintenir le cathéter plein de Lipiodol® et d'injecter les 2 ml du mélange cyanoacrylate-Lipiodol® dans l'aiguille uniquement lorsque la varice a été repérée à l'endoscopie. L'injection doit être intra-variqueuse. Le cathéter muni de l'aiguille à sclérose doit être suffisamment sorti et éloigné de l'objectif de l'endoscope (figure 2a).

Figure 2a : Cathéter avec aiguille à sclérose



Il est conseillé d'attendre plusieurs secondes voire la fin de la polymérisation et la solidification de la colle avant de commencer à retirer tout doucement l'aiguille de la varice (figure 2b).

Figure 2b : Injection de colle dans la varice gastrique



Le cathéter est ensuite retiré et l'aiguille est à nouveau rincée avec une nouvelle seringue de 1,5 ml de Lipiodol®.

L'obturation de la varice (durcissement) est appréciée en la palpant par une pince durant l'endoscopie (figure 3). Au cours de l'injection de la colle, l'aspiration par l'endoscope ne doit surtout pas être utilisée.

L'antibioprophylaxie per-procédure était systématique chez tous les patients.

Figure 3 : Aspect de la varice gastrique après injection de colle



## RESULTATS

Au total, 16 patients (9 hommes, 7 femmes) ont bénéficié d'au moins une séance d'obturation à la colle. L'âge moyen était de 60 ans (3- 80 ans). Le syndrome d'HTP était secondaire à une cirrhose dans 10 cas (virale B dans 2 cas, virale C dans 5 cas, idiopathique dans 3 cas), à une atrésie congénitale des voies biliaires dans un seul cas, une thrombose porte dans 3 cas et idiopathique dans 2 cas (Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des patients (n=16)

Effectif	n=16 (100%)
<b>Sexe</b>	
Hommes	9 (56%)
Femmes	7 (43%)
Age moyen (ans) (extrêmes)	60 (3-80)
<b>Etiologie de l'HTP</b>	
Cirrhose B	2 (12,5%)
Cirrhose C	5 (31,2%)
Cirrhose idiopathique	3 (18,7%)
Atrésie des voies biliaires	1 (6,2%)
Idiopathique	2 (12,5%)
Thrombose porte	3(18,7%)
<b>Prise de bêta-bloquants</b>	7 (43,7%)

Chez les patients cirrhotiques, la cirrhose était classée Child C dans la moitié des cas (50%). L'hémorragie digestive était extériorisée sous forme d'hématémèse dans sept cas, sous

forme de méléna dans 3 cas, sous forme d'hématémèse et de méléna dans cinq cas et elle était de grande abondance extériorisée sous forme de rectorragie dans un seul cas. Le taux moyen d'hémoglobine était de 6,6 g/dl (3,5-9 g/dl). Tous les patients étaient transfusés, en moyenne, par 4 culots globulaires iso groupe (1-10 culots) et ils ont tous été mis sous octréotide (sandostatine®) à la dose de 25 µg/h à la pousse seringue électrique après un bolus de 50 µg. 15 patients étaient stabilisés par ces moyens et le recours à une sonde de tamponnement de Blackmore n'a été nécessaire que dans un seul cas. A la FOGD, faite lors des séances d'obturation, les VG étaient type GOV 2 dans 87,5% des cas. Le nombre moyen de VG était de 2 (1-4). Tous les patients avaient des stigmates de saignement récent au niveau de leurs VG. Des VO associées étaient notées dans 15 cas, grade II dans près de la moitié des cas (7 cas) et une gastropathie d'HTP était notée dans neuf cas (Tableau 2).

**Tableau 2 :** Constatations endoscopiques lors de la séance d'obturation par colle

Effectif	n=16 (100%)
VG associées à des VO	15 (93,8%)
<b>Gastropathie d'hypertension portale</b>	9 (56,2%)
<b>Varices gastriques</b>	
GOV 1	0
GOV 2	14
IVG1	1
IVG2	0
GOV1+ GOV 2	1
Nombre moyen de VG (extrêmes)	2 (1-4)
Stigmates de saignement récent (extrêmes)	16 (100%)
Saignement actif de la VG	0

Le délai moyen entre l'épisode hémorragique et la séance d'obturation était de 7 jours (2-10 jours). Les patients ont eu en moyenne deux séances d'obturation (1-3 séances). Le n-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl®) était le produit le plus souvent utilisé (n=22). Dans six cas, il s'agissait du n-butyl-2-cyanoacrylate associé à un co-monomère le Methacryloxysulfolane (Glubran2®). La colle était mélangée dans tous les cas à du lipiodol. La quantité moyenne de mélange injectée par séance était de 3 ml. Aucun incident ni complication immédiate ou à distance n'est survenue. Trois patients ont été perdus de vue. Le suivi moyen des patients restants était de 33 mois. Au cours du suivi, aucun patient n'a présenté de récurrence hémorragique précoce ou tardive par rupture de VG (Tableau 3). Le taux de mortalité toutes causes confondues, durant la période de suivi, s'élevait à 15 %.

## DISCUSSION

Le risque de saignement par rupture de VG est estimé par certains auteurs à 10% (7). Les VG saignent de façon plus profuse et leur rupture est associée à un plus haut risque de

récurrence en comparaison avec la rupture des VO. La prise en charge optimale des VG n'est pas encore bien établie (7). La prophylaxie primaire de l'HD par rupture de VG est encore controversée. En effet, aucune étude n'a évalué les résultats du traitement médical ou endoscopique dans cette indication. En s'inspirant de l'expérience de la prise en charge des VO, la majorité des auteurs préconise les bêtabloquants non cardio-sélectifs chez des patients à haut risque de saignement (grosse VG avec signes rouges surtout en cas de cirrhose avancée) (1). Dans notre série, cinq patients étaient sous bêtabloquant en prophylaxie primaire, ils avaient tous des VO associées. Le TIPS et le traitement endoscopique ne sont pas recommandés dans cette indication (1). La prophylaxie secondaire du saignement par VG repose sur des moyens endoscopiques, radiologiques et chirurgicaux, en plus du traitement médical utilisé en période aigue pour stabiliser le malade (transfusions sanguines, agents vasoconstricteurs, sonde de tamponnement). Les anastomoses porto-systémiques par voie radiologique ou chirurgicale sont efficaces dans cette indication. En effet, Chau et al, ont rapporté un taux d'hémostase de 96% et un taux de re-saignement de 29% chez des patients ayant des VG fundiques qui ont saigné et qui ont été traités par TIPS (9). Cependant, ces techniques sont de réalisation difficile et sont associées à un taux élevé de complications allant de 10-30% (encéphalopathie hépatique, hémopéritoine...).

Les moyens endoscopiques sont représentés principalement par la ligature élastique, la sclérothérapie et l'obturation à la colle biologique (10). Pour cette dernière, les produits actuellement les plus utilisés sont l'Histoacryl® ou plus récemment le Glubran®. Le Glubran® a l'avantage d'entraîner une solidification par polymérisation plus lente et plus efficace en milieu humide. Sa présentation en ampoule de 1 ml (0,5 ml pour l'Histoacryl®) rend également la manipulation plus simple, le volume de colle nécessaire à l'obturation variqueuse étant rarement inférieur à 2 ml. Aucune étude n'a comparé l'efficacité des deux types de colles dans l'obturation des VG. La colle est injectée directement en intra-variqueux à l'aide d'une aiguille (au mieux inférieure ou égale à 21 gauges), mélangée habituellement avec du lipiodol. Le lipiodol est un produit huileux qui facilite l'injection de la colle, retarde sa polymérisation et qui grâce à son opacité aux rayons X permet d'apprécier la diffusion dans le réseau variqueux et donc le caractère complet ou non de l'obturation vasculaire. Certains auteurs ont même préconisé une injection sous contrôle radiologique, à la fois pour dépister les éventuels embols de colle à distance et pour apprécier en temps réel la diffusion dans les varices.

Dans la série de Belletrutti et al (11), colligeant 34 patients, la colle biologique était utilisée pour assurer l'hémostase primaire chez 16 patients ayant des VG avec saignement actif. Un succès (hémostase immédiate) a été noté dans 15 cas (93,8%). Le taux d'éradication des VG dans cette série était de 84% et le taux de re-saignement était évalué à 24%. Le taux de mortalité est estimé entre 2 à 4% selon certains auteurs (12). Dans une étude prospective colligeant 44 patients, l'hémostase a été assurée immédiatement après obturation à la colle chez tous les patients qui avaient un saignement actif, un re-saignement, après 72h de

la séance, est survenu dans 9,1% des cas. Une éradication des VG a été obtenue chez tous les patients après une moyenne de 2,8 séances (13).

Dans notre série, aucun patient n'avait de VG avec saignement actif et l'obturation à la colle était réalisée en moyenne 7 jours après l'épisode hémorragique dans le cadre de la prophylaxie secondaire. Aucun de nos patients n'a présenté de récurrence hémorragique par rupture de VG sur un suivi moyen de 33 mois définissant le succès de la technique.

Certains auteurs ont comparé l'efficacité et l'innocuité de l'obturation à la colle biologique à celles des autres moyens de prise en charge de l'HD par rupture de VG, lorsqu'ils sont utilisés en période aiguë (pour assurer l'hémostase immédiate) ou en prophylaxie secondaire. Deux études contrôlées randomisées (14,15) ont été récemment publiées et ont comparé l'efficacité de l'obturation par colle à celle de la ligature élastique, il a été démontré une réduction significativement plus importante du taux de re-saignement par la colle biologique 31% versus 54% ( $p = 0,0005$ ) (14) et 22% versus 44% ( $p=0,044$ ) (15). Par ailleurs, le nombre de culots globulaires (CG) transfusés était significativement moins important chez les patients traités par colle biologique (2,3 CG versus 4,2 CG ( $p<0,01$ )) (14). Par contre le taux de mortalité était équivalent. Une autre étude (16) a comparé l'efficacité de la colle à celle de la sclérothérapie et a montré un meilleur contrôle de l'hémostase (78% vs 38%,  $p<0,05$ ) ainsi qu'un plus faible risque de re-saignement (44% vs 100%,  $p<0,05$ ) grâce au cyanoacrylate. Lo et al (17), ont comparé les résultats de la colle ( $n=37$ ) à ceux du TIPS ( $n=35$ ), et ont montré un taux de re-saignement significativement plus important après colle (38% vs 11%,  $p=0,014$ ) après un suivi de 33 mois. Le risque de récurrence hémorragique semble plus élevé chez les patients ayant de larges varices pénétrantes en particulier œso-cardiales inaccessibles à un traitement superficiel. Récemment, il a été montré qu'il était possible de réaliser une oblitération de varices perforantes après ponction à l'aiguille fine sous contrôle échodoppler en temps réel (2) sans risque hémorragique et avec une bonne efficacité. Il serait donc

intéressant de proposer cette méthode chez les patients à haut risque de récurrences.

Concernant les complications potentielles de l'obturation à la colle, une fièvre avec épigastralgies a été décrite, disparaissant généralement spontanément quelques heures après l'acte. Une translocation bactérienne avec risque de péritonite et de médiastinite a été également rapportée dans la littérature. Une des complications les plus graves, mais heureusement une des plus rares, de l'obturation est l'embolie systémique (pulmonaire, cérébrale, splénique...) (1). Elle est publiée le plus souvent sous forme de cas rapportés, son incidence est estimée à 0,2% (11). On rapporte également des cas de thrombose extensive (thrombose porte, thrombose de la veine splénique...). Aucun de nos patients n'a présenté de complication au moment de l'acte ou à distance.

Nos résultats rejoignent ceux rapportés par la littérature. Ainsi, bien que notre étude soit rétrospective et d'effectif relativement faible, elle représente la première étude tunisienne sur le sujet et incite à développer dans les différentes unités d'endoscopie digestive la technique d'obturation à la colle biologique des VG hémorragiques. En raison de l'efficacité et la bonne tolérance de cette technique endoscopique en cas d'HD par rupture de VG, les experts la recommandent pour assurer l'hémostase immédiate, en association aux moyens pharmacologiques, en période hémorragique aiguë et pour assurer la prophylaxie secondaire après un épisode hémorragique. En cas d'échec de cette technique dans ces indications, une anastomose porto-systémique par voie radiologique ou chirurgicale est alors proposée (1).

## CONCLUSION

L'obturation des VG par colle biologique est un moyen thérapeutique sûr et efficace en prophylaxie secondaire de l'hémorragie par rupture de VG. Cette technique mérite d'être généralisée dans les différents centres prenant en charge cette pathologie.

## Références

1. Kochar R, DuPont A W. Primary and secondary prophylaxis of gastric variceal bleeding. *F1000 Med Rep* 2010;2:26.
2. Romero-Castro R, Pellicer-Bautista FJ, Jimenez-Saenz M et al. EUS-guided injection of cyanoacrylate in perforating feeding veins in gastric varices: results in 5 cases. *Gastrointest Endosc* 2007;66:402-7.
3. Tripathi D, Ferguson JW, Therapondos G et al. Review article: recent advances in the management of bleeding gastric varices. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1-17.
4. Kind R, Guglielmi A, Rodella L et al. Bucrylate treatment of bleeding gastric varices: 12 years' experience. *Endoscopy* 2000;32:512-9.
5. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP et al. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: A long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992;16:1343-9.
6. Yoshida H, Mamada Y, Taniai N et al. New methods for the management of gastric varices. *WJ Gastroenterol* 2006;12:5926-31.
7. Lesur G. Méthodes d'hémostase endoscopique : injection, coagulation, endoloop, clip, ligature élastique. e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie 2009;8:73-81.
8. Samonakis DN, Triantos CK, Thalheimer U et al. Management of portal hypertension. *Postgrad Med J* 2004;80:634-41.
9. Chau TN, Patch D, Chan YW et al. "Salvage" transjugular intrahepatic portosystemic shunts: gastric fundal compared with esophageal variceal bleeding. *Gastroenterology* 1998;114:981-7.
10. Maluf-Filho F, Sakai P, Ishioka S et al. Endoscopic sclerosis versus cyanoacrylate endoscopic injection for the first episode of

- variceal bleeding: a prospective, controlled, and randomized study in Child-Pugh class C patients. *Endoscopy* 2001;33:421-7.
11. Belletrutti PJ, Romagnuolo J, Hilsden RJ et al. Endoscopic management of gastric varices: Efficacy and outcomes of gluing with N-butyl-2-cyanoacrylate in a North American patient population. *Can J Gastroenterol* 2008;22:931-6.
  12. Iwase H, Maeda O, Shimada M, et al. Endoscopic ablation with cyanoacrylate glue for isolated gastric variceal bleeding. *Gastrointest Endosc* 2001;53:585-92.
  13. Greenwald BD, Caldwell SH, Hespenheide EE et al. N-2-butylcyanoacrylate for bleeding gastric varices: A United States pilot study and cost analysis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1982-8.
  14. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al. A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology* 2001;33:1060-4.
  15. Tan PC, Hou MC, Lin HC et al. A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation. *Hepatology* 2006;43:690-7.
  16. Sarin SK, Jain AK, Jain M et al. A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1010-5.
  17. Lo GH, Liang HL, Chen WC et al. A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding. *Endoscopy* 2007;39:679-85.