



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Comparaison de la prophylaxie primaire et secondaire des
hémorragies digestives par ligature de varices œsophagiennes
chez l'enfant**

Présentée et soutenue publiquement le 03 octobre 2016 à 18h
au Pôle Recherche

Par Julie Galand

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Turck

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Dharancy

Madame le Docteur Coopman

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Gottrand

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

HTP	Hypertension portale
VO	Varices œsophagiennes
LVO	Ligature de varices œsophagiennes
AVB	Atrésie des voies biliaires
CDG	Congenital Disorder of Glycosylation
PFIC	Cholestase Intra hépatique Familiale Progressive

Table des matières

RESUME	1
INTRODUCTION	3
I. GENERALITES.....	3
II. CHEZ L'ADULTE.....	4
III. CHEZ L'ENFANT.....	5
A. <i>Obstructions veineuses porte sous hépatiques</i>	5
B. <i>Hémorragies et prophylaxie secondaire</i>	6
C. <i>Prophylaxie primaire</i>	6
IV. OBJECTIFS.....	8
MATERIELS ET METHODES	9
I. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION.....	9
II. DEFINITION DES GROUPES DE PATIENT.....	9
III. ENDOSCOPIES.....	10
IV. EFFICACITE SUR LES HEMORRAGIES ET HEMORRAGIES PRECOCES.....	11
V. EFFICACITE ENDOSCOPIQUE.....	12
VI. EFFETS SECONDAIRES ET COMPLICATIONS.....	12
VII. CNIL.....	13
VIII. METHODE STATISTIQUE.....	13
RESULTATS	14
I. POPULATION.....	14
II. SUIVI.....	18
III. HEMORRAGIES.....	20
IV. EFFETS INDESIRABLES.....	23
V. EFFICACITE.....	24
DISCUSSION	27
I. FORCES ET FAIBLESSES DE NOTRE ETUDE.....	27
II. EFFICACITE DE LA PREVENTION PRIMAIRE DES HEMORRAGIES.....	29
A. <i>Efficacité par rapport à la prévention secondaire</i>	29
B. <i>Efficacité par rapport à la prévention primaire</i>	30
III. EFFICACITE ENDOSCOPIQUE.....	33
IV. EFFETS INDESIRABLES ET LIMITES.....	34
V. PERSPECTIVES.....	37
CONCLUSION	39
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	40

RESUME

Contexte : La prophylaxie primaire des hémorragies digestives hautes chez l'enfant atteint d'hypertension portale n'est pas consensuelle. En prophylaxie primaire, la ligature de varices œsophagiennes (LVO) a fait ses preuves chez l'adulte, et est de plus en plus utilisée chez l'enfant. Notre objectif principal était de comparer la prophylaxie primaire et secondaire sur la survenue des hémorragies digestives par LVO. Nos objectifs secondaires étaient d'évaluer l'efficacité endoscopique, et la tolérance de la LVO chez l'enfant.

Méthodes : Tous les enfants du CHRU de Lille ayant reçu une LVO étaient inclus entre 1998 et 2016. Deux enfants étaient exclus car suivis dans un autre centre. 45 patients étaient identifiés, et répartis en 2 groupes : prophylaxie primaire (P1) et secondaire (P2). Les caractéristiques cliniques, endoscopiques, les traitements associés, les hémorragies secondaires et les complications étaient relevés.

Résultats : 30 patients étaient inclus dans le groupe P1, et 15 dans le groupe P2. Il existait une prédominance de filles et de cavernomes portes dans le groupe P2. L'âge médian était de 7,7 et 3,9 ans respectivement ($p=0,15$). La durée médiane de suivi était de 5,2 et 4 ans (NS). Il n'y avait pas de différence dans les traitements associés par bêtabloquants et sclérothérapie. 17% des patients du groupe P1, et 27% des patients du groupe P2 avaient une hémorragie digestive haute malgré la prise en charge (NS). Dans le groupe P1, l'incidence était de 4,67/100.000 patients-années, et de 4,31/100.000 patients-années dans le groupe P2 (NS). Trois patients du groupe P1 avaient une hémorragie secondaire à la LVO (≤ 5 jours). Un sepsis à *Enterobacter Cloacae* et une sténose modérée et transitoire de la bouche de Killian étaient les seuls effets indésirables sévères des LVO. 92% et 88% des patients avaient

une amélioration endoscopique des varices œsophagiennes (VO), dont 16% et 20% d'éradication totale des VO, respectivement dans les groupes P1 et P2. Au total, 8 patients avaient une éradication totale des VO, dont 5 après traitement chirurgical (4 dérivations vasculaires et 1 greffe hépatique).

Conclusion : La prévention primaire par LVO des VO de l'enfant apparaît aussi efficace et bien tolérée.

INTRODUCTION

I. Généralités

L'hémorragie digestive est une urgence médicale qui nécessite, après stabilisation hémodynamique, une exploration endoscopique rapide pour mettre en évidence et traiter la cause du saignement (1).

Les causes d'hémorragie digestive sont multiples chez l'enfant, mais la rupture de varices œsophagiennes ou la gastrite hypertensive doivent être suspectées s'il existe des arguments pour une hypertension portale (HTP) : une pathologie hépatique connue, une splénomégalie ou un hypersplénisme biologique avec thrombopénie et leucopénie. La cause la plus fréquente d'HTP chez l'enfant est le cavernome porte (thrombose portale, le plus souvent en période néonatale) qui est diagnostiqué dans 40 à 75% des cas par une hémorragie digestive révélatrice (2,3).

La présence de varices œsophagiennes (VO), a fortiori l'hémorragie digestive par rupture de VO est une complication sévère de l'hypertension portale. La prévention de la survenue d'un premier saignement est appelée prophylaxie primaire, et la prévention de la récurrence d'un saignement définit la prophylaxie secondaire. La prise en charge de l'HTP repose sur des traitements médicamenteux, endoscopiques et chirurgicaux.

L'HTP est peu fréquente chez l'enfant même si sa prévalence exacte est inconnue. Les causes sont nombreuses et peuvent être classées en « sous hépatique » (obstruction veineuse sous hépatiques chroniques, pouvant former des cavernomes portes), « intra hépatique » (liée à une fibrose ou une cirrhose type atrésie des voies

biliaires (AVB), hépatites chroniques, mucoviscidose...) et « sus hépatique » (syndrome de Budd-Chiari, exceptionnel).

L'hypertension portale est définie par l'augmentation du gradient de pression entre la veine porte et la veine cave inférieure. Le gold standard du diagnostic chez l'adulte reste la mesure du gradient de pression hépatique par cathétérisme jugulaire. Le seuil du gradient est de 5 mm Hg chez l'adulte, avec un risque de développement de VO au seuil de 10 mm Hg. Les techniques de mesures étant invasives, il y a peu de données sur les valeurs normales pédiatriques, et les pathologies étant différentes, les valeurs seuils ne sont pas probablement transposables chez l'enfant. Si la prise en charge diagnostique s'est modifiée chez l'adulte avec l'apparition de nouvelles définitions tenant compte de l'élastométrie hépatique dans le cas des pathologies hépatiques chroniques (4), ces méthodes sont en cours d'évaluation en pédiatrie.

II. Chez l'adulte

L'incidence des VO est de 5% par an chez les patients adultes cirrhotiques, 1/3 d'entre eux vont saigner (5). Le taux de mortalité à 6 semaines est élevé (10 à 20%) (4), avec une lourde morbidité associée.

La prise en charge de l'HTP et de ses complications fait l'objet de consensus internationaux (1,4). Pour la prophylaxie primaire des VO moyennes ou larges, la ligature VO (LVO) est clairement indiquée, si les ressources locales le permettent. Les bêtabloquants sont une alternative (4). Les petites varices œsophagiennes avec un risque élevé de saignement sont traitées par bêtabloquants.

La LVO est utilisée en cas d'hémorragie aigue par rupture de VO. La prévention secondaire se fait par l'utilisation combinée des bêtabloquants et de la LVO (4).

III. Chez l'enfant

La prise en charge de l'hypertension portale de l'enfant est controversée. Malgré de nombreuses publications et revues de la littérature, le premier consensus international pédiatrique a été publié en 2005 (6). Il mettait en avant le besoin « urgent » d'une étude randomisée et contrôlée, pour mettre en évidence l'intérêt de la LVO en prophylaxie primaire. En effet, la LVO paraissait utile dans la prévention des hémorragies digestives, et d'une efficacité supérieure à la sclérothérapie.

En 2015, des experts pédiatriques au Symposium Baveno VI (7), réalisaient une synthèse des données disponibles concernant la prophylaxie primaire de l'hypertension portale de l'enfant, et plus spécifiquement dans les cas d'obstruction veineuse porte sous hépatique.

A. Obstructions veineuses porte sous hépatiques

La prise en charge chirurgicale spécifique des **obstructions veineuses porte sous hépatiques** par « anastomose méso-rex » est consensuelle (7). En effet, les obstructions veineuses porte sous hépatiques sont responsables de 20% des causes d'HTP dans les pays développés, et de 60% dans les pays en voie de développement (8). En l'absence de prise en charge, le risque d'hémorragie est de plus de 50% pendant l'adolescence (9).

L'anastomose méso-rex permet une amélioration de l'hypersplénisme et une régression de l'hypertension portale. Par exemple, dans l'étude de Lautz, 96% (n=51/53) des patients ayant eu une hémorragie digestive, n'avaient pas d'hémorragie secondaire à la chirurgie (durée médiane suivi 4,5 ans) (10). Ainsi, si

les conditions anatomiques sont remplies et l'expertise chirurgicale disponible, la dérivation méso-rex est recommandée en prophylaxie primaire et secondaire des obstructions veineuses portes sous hépatiques. Cependant, les conditions à remplir sont nombreuses, et ne permettent pas à tous les patients atteints d'obstruction veineuse porte sous hépatique de bénéficier de ce type de chirurgie.

B. Hémorragies et prophylaxie secondaire

Dans le traitement d'une **hémorragie**, et **en prévention secondaire**, la LVO a fait la preuve de sa supériorité et de son innocuité par rapport à la sclérothérapie (11–16). Le nombre d'hémorragies précoces et de complications est moins important avec la LVO (17). En prévention secondaire, l'association des bêtabloquants à un traitement endoscopique ne semble pas bénéfique : l'étude de Dos Santos ne met pas en évidence de réduction significative de récurrences des VO et de nouveaux saignements (18).

C. Prophylaxie primaire

En dehors de l'approche chirurgicale limitée au cavernome porte, il n'y avait pas de recommandation de **prévention primaire**. Le manque de données chez l'enfant ne permet pas de conclure concernant l'utilisation de la LVO, de la sclérothérapie ou des bêtabloquants.

Les **bêtabloquants** n'ont pas fait la preuve de leur efficacité en prévention de l'apparition, de l'évolution ou de la rupture de VO (19). Seule une réduction de la thrombopénie a été mise en évidence (20). Les bêtabloquants n'ont pas fait la preuve de leur utilité en association à un traitement endoscopique (18,21). Cependant, le traitement est bien toléré, avec peu d'effets indésirables (22).

Gonçalves mettait en évidence l'efficacité de la **sclérothérapie** dans la prévention primaire des hémorragies digestives par rupture de VO (23). En effet, 94% des patients traités n'avaient plus de VO. Pourtant 24% d'entre eux présentaient une hémorragie digestive haute ; dans la moitié des cas, causée par une varice gastrique ou une gastropathie d'HTP, et dans un quart des cas, causées par la rupture d'une VO. Le nombre d'hémorragie restait important, mais moindre que dans le groupe contrôle avec 48% d'hémorragie digestive haute ($p < 0,05$).

Par ailleurs, la sclérothérapie a des effets indésirables plus nombreux que la ligature, en particulier des sténoses et ulcères œsophagiens ne permettant pas de recommander son utilisation en prophylaxie primaire (24).

La ligature de VO n'a pas fait, à ce jour, la preuve de son efficacité et de son innocuité en prophylaxie primaire chez l'enfant ; le nombre d'études publiées est en effet très limité. En 2000, Celińska-Cedro montrait l'efficacité de la LVO sur une cohorte de 37 patients dans une étude prospective (25). Les VO disparaissaient dans 90% des cas. Aucune rupture de VO n'était enregistrée. Seul un épisode d'hémorragie haute et deux de mélénas survenaient, rattachés à une gastropathie d'HTP. Cependant, la durée médiane du suivi n'était que de 16 mois.

En 2013, Duché montrait l'efficacité de la LVO dans une étude rétrospective sur une cohorte de 66 patients atteints d'AVB (26). La comparaison de deux groupes en prophylaxie primaire et secondaire, ne mettait pas en évidence de différence sur le nombre de saignement précoces, ni sur la récurrence des varices ou le nombre d'hémorragie après éradication. La durée médiane de suivi était de 28 mois.

A notre connaissance, il n'existe pas d'étude comparant la prophylaxie primaire et secondaire, de la rupture de VO chez l'enfant, toutes causes confondues, avec un suivi prolongé.

IV. Objectifs

La ligature des varices œsophagiennes a fait la preuve de son efficacité et innocuité chez l'adulte en prophylaxie primaire. Ceci a induit une modification des pratiques chez l'enfant avec une prise en charge en prophylaxie primaire par ligature des varices œsophagiennes, malgré l'absence de recommandation chez l'enfant (LVO).

Le but de cette étude était de mettre en évidence l'efficacité de la prophylaxie primaire. Pour cela, nous avons comparé deux groupes d'enfant, ayant reçu une LVO, l'un en prophylaxie primaire, l'autre en prophylaxie secondaire de l'hémorragie digestive. Cette étude était rétrospective, comparative, monocentrique.

Le critère principal était la prévalence des hémorragies digestives après LVO. Les critères secondaires étaient l'efficacité endoscopique de la LVO, et les effets indésirables sévères secondaires au traitement.

MATERIELS ET METHODES

I. Critères d'inclusion et d'exclusion

Tous les patients âgés de 0 à 18 ans, ayant une hypertension portale, avec des VO traitées par LVO à l'hôpital Jeanne de Flandre au CHRU de Lille entre Janvier 1998 et Janvier 2016 étaient inclus dans l'étude.

La réalisation du suivi endoscopique par une autre équipe après inclusion était un critère d'exclusion.

II. Définition des groupes de patient

Le codage des actes permettait de lister les patients ayant bénéficié d'une séance de ligature et / ou sclérose de varices œsophagiennes (code CCAM EHNE001). Ainsi, la liste de tous les patients mineurs ayant eu une ligature de varices œsophagiennes entre Janvier 1998 et Janvier 2016 a pu être établie.

Les informations étaient ensuite tirées des dossiers médicaux (informatisés ou non), par deux intervenants : Dr Bakr Alhussaini (1998 à 2010), et Julie Galand (2010 à 2016). Toutes les données étaient revues par un seul intervenant (JG).

Les informations recueillies étaient les caractéristiques endoscopiques et cliniques de la population à l'inclusion, les endoscopies et les ligatures réalisées pendant le traitement, les hémorragies au cours du suivi, ainsi que les effets indésirables majeurs des ligatures. Les traitements antérieurs ou en cours étaient relevés.

Les patients étaient inclus à partir de la première endoscopie avec ligature de varices œsophagiennes.

Les groupes étaient définis à priori. Le groupe « prophylaxie primaire », ou groupe P1, était constitué des patients qui n'avaient pas eu d'hémorragie digestive antérieure au traitement. Le groupe « prophylaxie secondaire », ou groupe P2, était traité après un premier épisode d'hémorragie digestive.

Les LVO étaient réalisées s'il existait des varices de grade 3, ou de grade 2 avec des signes de la lignée rouge.

III. Endoscopies

Les items suivants étaient recueillis : le grade et le nombre de varices œsophagiennes, les varices gastriques, la gastropathie d'HTP, et les signes de la lignée rouge (macules rouges cerise, zébrures, voussures érythémateuses, zone ecchymotique, télangiectasies diffuses ou encore des lésions purpuriques).

La classification des varices était celle proposée par la Japanese Research Society for Portal Hypertension et modifiée par le New Italian Endoscopic Club (27):

- Grade 1 : varices s'effaçant à l'insufflation.
- Grade 2 : varices non confluentes, ne s'effaçant pas à l'insufflation.
- Grade 3 : varices confluentes, ne s'effaçant pas à l'insufflation.

Une séance de ligature était définie par la réalisation d'une endoscopie, avec réalisation d'une ou plusieurs ligatures par la pose d'élastique, sous anesthésie générale.

Une cession était définie par un ensemble de séances de ligatures rapprochées afin d'obtenir une éradication des VO. Les endoscopies devraient être répétées toutes les

2 à 4 semaines jusqu'à éradication complète des VO afin d'avoir des résultats harmonieux avec la littérature. La limite était fixée arbitrairement à 50 jours.

Par la suite, les endoscopies étaient réalisées tous les 3 mois à 1 an pour le suivi, ou plus rapidement si un nouveau saignement apparaissait.

Le matériel utilisé était un ligateur multibandes à 6 élastiques de 8,6 à 9,2 mm de diamètre (Wilson-Cook Medical, Winston-Salem, NC), adapté à un endoscope Olympus GIF type Q180 de 8,8 mm de diamètre, un Olympus GIF type P140 de 8,5 mm de diamètre, ou un Olympus GIF type H190 de 9,2 mm de diamètre (Olympus, Tokyo, Japon).

IV. Efficacité sur les hémorragies et hémorragies précoces

Tous les épisodes d'hémorragies digestives étaient recueillis après inclusion du patient, c'est à dire après ligature de varices œsophagiennes. Les hémorragies étaient considérées comme des échecs de prévention (28).

Une « hémorragie précoce », survenant pendant les 5 jours après la ligature, était considérée comme une complication de la LVO (1).

V. Efficacité endoscopique

Les caractéristiques des endoscopies à l'inclusion et en fin de suivi étaient comparées, afin de mettre en évidence l'efficacité des ligatures de VO.

L'endoscopie de fin de suivi était :

- soit la dernière endoscopie réalisée avant Janvier 2016, si le suivi était toujours en cours,
- soit la dernière endoscopie du suivi pédiatrique, si le suivi n'était plus nécessaire, ou s'il se poursuivait en secteur de Gastro-entérologie adulte.

Ainsi, l'éradication était définie par la disparition complète des VO. L'amélioration était définie par la baisse du nombre ou du grade des VO et / ou la disparition des signes de la lignée rouge. La stabilité était définie par l'absence d'évolution entre les deux endoscopies. L'aggravation était définie par l'augmentation du nombre ou du grade, et / ou l'apparition de signes de la lignée rouge.

VI. Effets secondaires et complications

Les effets secondaires étaient relevés : hémorragies précoces (≤ 5 jours après LVO), sténoses, perforations, septicémies ou autres infections, ou tout autre effet indésirable prolongeant l'hospitalisation.

Les données non recueillies étaient les effets indésirables mineurs, type douleurs rétro-sternales, dysphagie et fièvre peu intense, s'ils ne prolongeaient pas l'hospitalisation car ils étaient peu consignés dans les dossiers.

VII. CNIL

S'agissant d'une étude observationnelle, l'accord d'un comité de protection des personnes n'était pas requis. Les données étaient anonymisées et l'accord de la CNIL était obtenu, les patients ayant pu être informés par l'affichage dans les secteurs d'hospitalisation et dans les lettres de sortie de l'utilisation potentielle de leurs données de façon anonyme à visée de recherche.

VIII. Méthode statistique

Les tests statistiques étaient réalisés avec le service de biostatistiques du Pr Duhamel (CHRU de Lille). Les variables qualitatives étaient comparées par des tests du Chi 2 ou des tests exacts de Fisher. Les variables quantitatives étaient comparées par le test de Mann-Whitney. Deux courbes de survie sans hémorragie étaient établies par la méthode de Kaplan-Meier, avec une comparaison par un test du log-rank.

Le seuil de significativité était $p < 0,05$.

RESULTATS

I. Population

La recherche permettait d'identifier 52 patients. Cinq patients avaient une erreur de codage, et n'avaient pas eu de LVO. Pour l'un d'entre eux, la LVO n'était pas possible, le ligateur ne passant pas la bouche de Killian, le patient a reçu une sclérothérapie. Les autres patients n'avaient pas de signes d'HTP et ne nécessitaient pas de LVO (2 atrésies de l'œsophage, 1 injection de toxine botulique œsophagienne, 1 leucémie aigue lymphoblastique B). Seuls deux patients devaient être secondairement exclus, l'un avait eu des ligatures ultérieures réalisées dans deux centres hospitaliers différents, l'autre était transféré dans un autre hôpital pendant la prise en charge. Quarante-cinq patients au total étaient donc inclus. Trente appartenaient au groupe P1 (prophylaxie primaire), et 15 au groupe P2 (prophylaxie secondaire).

Les caractéristiques à l'inclusion sont reportées dans le tableau I.

On mettait en évidence une prédominance du sexe féminin et du cavernome porte dans le groupe P2. L'AVB prédominait dans le groupe P1, mais de manière non significative. Toutes les AVB avaient été traitées chirurgicalement par hépato-porto-entérostomie pendant les premiers mois de vie.

Les autres pathologies du groupe P1 étaient une cytopathie mitochondriale, une cirrhose non étiquetée, un CDG syndrome (congenital disorder of glycosylation syndrome), une histiocytose langerhansienne, et une sclérose hépato-portale. Dans le groupe P2, un patient avait une cholangite sclérosante.

L'âge et le poids médians n'étaient pas significativement différents. Deux enfants du groupe P1 pesaient moins de 10 kg lors de la première LVO (8,8 kg et 8,3 kg). Il n'y en avait pas dans le groupe P2.

Tableau I - Caractéristiques de la population à l'inclusion

	Groupe P1 (n = 30)	Groupe P2 (n = 15)	p
Population (n= 45)			
Age (méd. [min - max])	7,7 [1,2 - 18]	3,9 [1,5 - 14]	0,15
Sexe			
Masculin / Féminin (n)	21 / 9	3 / 12	0,0015
Poids (méd. [min - max])	20,6 [8,3 - 64]	16,3 [10,3 - 40]	0,19
Pathologie			
Atrésie des voies biliaires (M/F)	10 (7/3)	1 (0/1)	0,07
Cavernome porte (M/F)	2 (2/0)	9 (2/7)	>0,001
Mucoviscidose	3	3	0,38
Tumeur hépatique	3	0	0,54
Hépatite auto-immune	3	0	0,54
PFIC	2	0	0,54
Fibrose hépatique congénitale	2	1	1
Autres	5	1	0,64
Traitements antérieurs			
Bêtabloquants (dont (n) en cours)	17 (7)	5 (4)	0,14
Sclérose	2	2	0,59
Chirurgie	2	2	0,59
Taux de plaquettes <50 000/mm³ (n)	3	2	1
Délai entre l'hémorragie et la première LVO (méd. (min - max)) (jours)	-	10 (0 - 968)	

PFIC = Progressive familial intrahepatic cholestasis = cholestase intrahépatique familiale progressive, M = masculin, F = féminin, LVO = ligature de varices œsophagiennes,

Les traitements reçus antérieurement n'étaient pas différents entre les 2 groupes. Deux patients du groupe P1 avaient été traités par sclérothérapie en prophylaxie primaire. Ils avaient des VO de grade 3 avec des signes rouges lors de l'endoscopie, avec un poids ne permettant pas le passage du ligateur. Deux patients du groupe P2 avaient été traités par sclérothérapie avant l'inclusion : pour le premier, un épisode antérieur d'hémorragie digestive était traité en 1994, alors que la sclérothérapie était proposée en première intention ; pour le second, son poids ne permettait pas le passage du ligateur.

Les caractéristiques endoscopiques lors de l'inclusion étaient résumées dans le tableau II. Le pourcentage de varices gastriques était quatre fois plus important dans le groupe P2. Les autres signes endoscopiques ne différaient pas, malgré un taux plus important de gastropathie d'HTP et de signes de la lignée rouge dans le groupe P1.

Tableau II - Caractéristiques de l'endoscopie digestive à l'inclusion

	Groupe P1 (n = 30) n (%)	Groupe P2 (n = 15) n (%)	p
Nombre de varices œsophagiennes			
(méd. [min – max])	3 [2 - 6]	3 [2 - 4]	0,82
1	0 (0)	0 (0)	1
2	4 (13)	2 (13)	1
3	12 (40)	4 (26)	0,2
4	9 (30)	5 (33)	1
5 ou 6	3 (10)	0 (0)	0,7
Grade maximum des varices			
(méd. [min – max])	3 [2 - 3]	3 [2 - 3]	0,87
1	0 (0)	0 (0)	1
2	10 (33)	5 (33)	1
3	20 (66)	9 (60)	0,7
Nombre d'élastiques (méd. [min – max])	3 [1 - 3]	3 [2 - 7]	0,07
Signes associés			
Signes de la lignée rouge (n)	19 (63)	8 (53)	0,5
Signes rouges parmi les VO de grade 2	6 (20)	3 (20)	1
Varices gastriques (n)	3 (10)	6 (40)	0,04
Gastropathie d'HTP (n)	24 (80)	9 (60)	0,17

VO = varices œsophagiennes, HTP = Hypertension portale

Dans le groupe P2, le délai médian entre l'hémorragie digestive et la première endoscopie de LVO était de 10 jours.

Cependant, 2 enfants de ce groupe étaient trop petits pour une prise en charge immédiate par LVO. L'un des deux patients pesait 9kg lors de l'épisode hémorragique, mais le ligateur ne passait pas la bouche de Killian, les VO étaient sclérosées. Un traitement par bêtabloquants été essayé, mais arrêté pour mauvaise tolérance. Une LVO pouvait être réalisée 14 mois plus tard, lorsque son poids atteignait 12 kg. Le deuxième pesait 5,8 kg lors de l'épisode d'hémorragie digestive, il était initialement traité par sclérothérapie, puis par LVO à un poids de 10 kg, 8 mois plus tard.

II. Suivi

Les données du suivi sont résumées tableau III. La durée de suivi n'était pas différente entre les groupes, même si la date médiane de la première LVO était en octobre 2009 pour le groupe P1, et octobre 2007 pour le groupe P2.

Le nombre d'endoscopies par cession était significativement plus important dans le groupe P1 par rapport au groupe P2. Entre 1^{ère} et 2^{ème} LVO, le délai médian était de 18 jours dans le groupe P1, et de 16 jours dans le groupe P2 (NS). Le délai entre les endoscopies suivantes était un peu plus long et identique dans les 2 groupes : médiane à 21 et 20,5 jours, respectivement pour P1 et P2 (NS).

Avant l'inclusion, deux patients de chaque groupe avaient des VO traitées par sclérothérapie. Une seule séance de sclérothérapie était réalisée sur des VO après inclusion, en raison de l'échec du passage du kit de ligature au niveau de la bouche de Killian, chez un enfant du groupe P1. En effet, lors de la deuxième endoscopie (14 jours après la première séance de LVO), il existait à une dizaine de centimètres des arcades dentaires « une discrète sténose fibreuse, rétractile, manifestement discrètement hémorragique, en cours de cicatrisation » ne permettant pas le passage de la bouche de Killian par le ligateur chez ce patient de 15 mois (poids : 11,3 kg).

Lors du suivi, 3 séances de sclérose de varice gastrique étaient réalisées dans le groupe P1, et 1 dans le groupe P2.

Les traitements par bêtabloquants étaient fréquemment modifiés pendant le suivi, mais les différences n'étaient pas significatives entre les 2 groupes.

Les dérivations mésentérico-caves étaient plus fréquentes dans le groupe P2, correspondant au nombre plus important de cavernomes portes dans ce groupe.

Tableau III – Descriptif du suivi endoscopique, et thérapeutiques associées

	Groupe P1 (n = 30)	Groupe P2 (n = 15)	p
Durée de suivi (ans) (méd. (min max))	5,2 (0,1 - 12,8)	4 (0,1 - 13,8)	0,9
Nombre de cessions ¹ totales	66	40	0,5
Nombre de cession par patients (méd. [min - max])	2 [1 - 5]	2 [1 - 8]	0,67
1 (n)	12	6	1
2 (n)	7	3	1
3 (n)	6	2	0,7
4 (n)	3	2	1
5 et plus (n)	2	2	0,6
Nombre total d'endoscopies par patients (méd. [min - max])	3,5 [2 - 15]	4 [2 - 11]	0,7
Nombre d'endoscopies par cession (méd. [min - max])	2 [1 - 5]	1 [1 - 5]	0,03
Nombre d'élastiques par endoscopies (méd. [min - max])	2 [0 - 6]	2,5 [0 - 7]	0,44
Bêtabloquants ²			
Introduction (n)	4	2	1
Arrêt (n)	10	5	1
Poursuite (n)	7	2	0,7
Jamais eu (n (%))	9 (30)	7 (46)	0,27
Chirurgie (n (%))			
Dérivation mésentérico-cave	1 (3)	6 (40)	0,003
Dérivation spléno-rénale	1 (3)	2 (13)	0,2
Greffe hépatique	2 (6)	1 (6)	1
Sclérose de varices gastriques (n (%))	3 (10)	1 (6)	1

¹ cession = ensemble d'endoscopies espacées de moins de 50 jours pour l'éradication de VO.

² plusieurs possibilités pour un patient, sauf pour l'item « jamais eu »

III. Hémorragies

Tous les épisodes d'hémorragie digestive présentés par les patients à partir de leur inclusion dans un programme de prévention primaire ou secondaire de VO sont reportés tableau IV (tableau IV).

Un seul patient présentait une hématomèse au-delà de 5 jours, entre deux endoscopies d'une même session : dans le groupe P2, 22 jours après la dernière ligature, mais pour lequel l'origine du saignement restait douteux (ulcérations linéaires gastriques et 2 VO de grade 2 avec des signes de la lignée rouge).

Les hémorragies digestives au-delà de 5 jours sont reportées dans la courbe de survie sans hémorragie (figure 1). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes.

Les incidences des hémorragies digestives dans les 2 groupes étaient calculées, sans tenir compte du patient ayant eu 9 hémorragies qui sortait trop du profil évolutif des autres patients pour pouvoir être pris en compte. Dans le groupe P1, l'incidence était de 4,67 hémorragies pour 100 personnes-années, non différente du groupe P2 où elle était de 4,31 hémorragies pour 100 personnes-années ($p = 0,88$).

Le délai médian de survenue d'une hémorragie, depuis la dernière endoscopie, était de 142 et 179,5 jours, respectivement pour les groupes P1 et P2 ($p=0,9$).

Toutes les hémorragies étaient secondaires à une rupture de VO, sauf pour une des hémorragies rapportée dans le groupe P1 dont l'origine était douteuse, et pour le patient du groupe P2 qui cumulait 9 épisodes : 2 ruptures de VO, 1 rupture de varice gastrique, 2 ulcères gastriques, 4 dont l'origine du saignement restait douteuse.

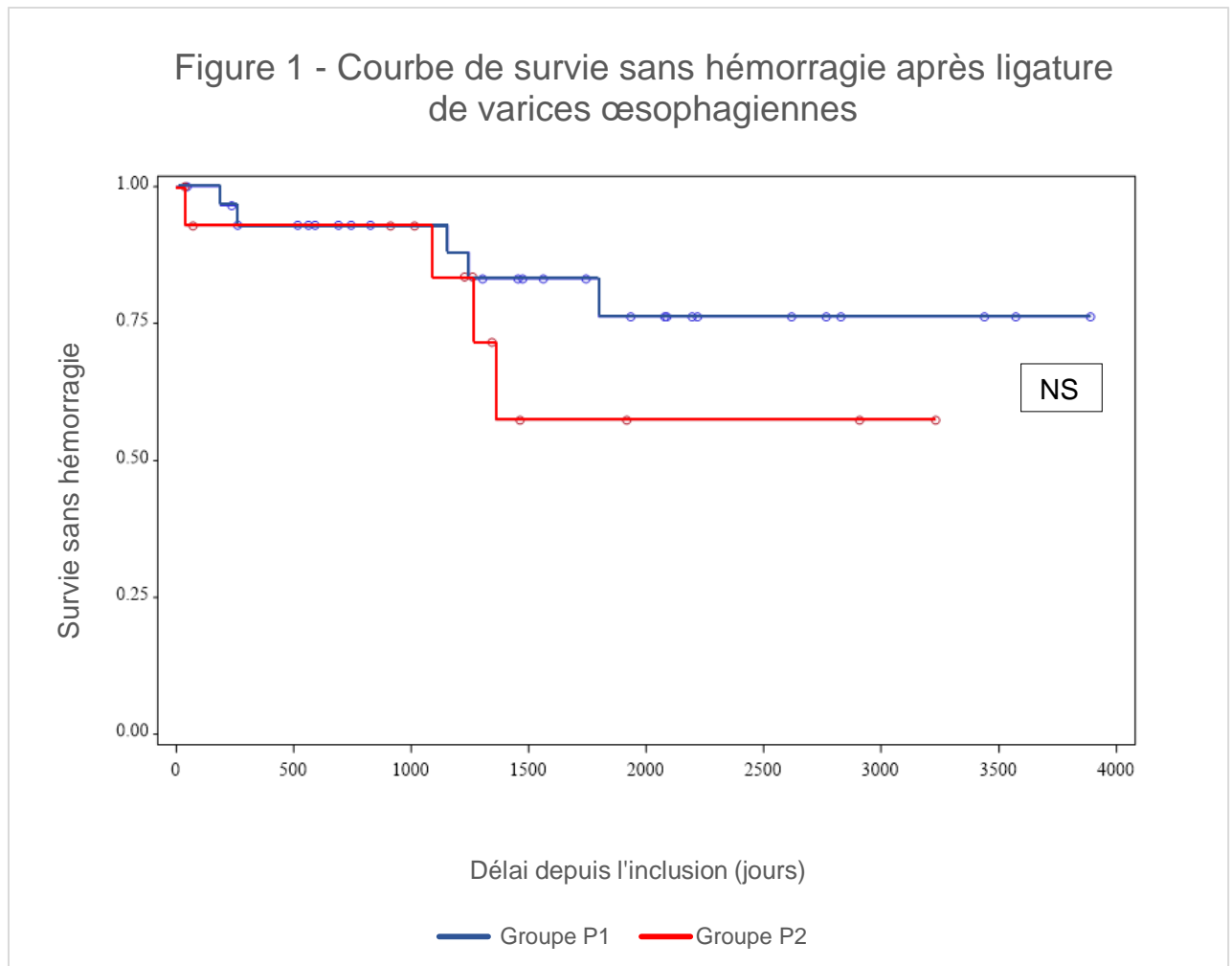
Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes sur le taux d'hémorragie par rupture de varices gastriques ($p=1$).

Tableau IV – Hémorragies digestives hautes après ligature des VO au cours du suivi des patients

	Groupe P1 (n = 30) (n (%))	Groupe P2 (n = 15) (n (%))	p
Patients ayant eu une hémorragie \leq 5 jours	3 (10)	0 (0)	0,54
Patients ayant eu une hémorragie > 5 jours	5 (17)	4 (27)	0,7
Sex ratio (M/F)	3/2	1/3	0,5
Nombre épisodes d'hémorragies > 5 jours (n)	7	12*	0,051
Nombre épisodes d'hémorragies au cours des 3 premières LVO	0	1 (6)	0,3
Délai médian depuis la dernière ligature (jours)	142	180	0,9

*une patiente avait présenté 9 épisodes d'hémorragies digestives pendant le suivi.

VO = varices œsophagiennes, LVO = ligature de varices œsophagiennes



NS = Non significatif

IV. Effets indésirables

Trois hémorragies précoces (≤ 5 jours) étaient relevées dans le groupe P1, aucune dans le groupe P2.

Le premier patient avait une hémorragie minime per endoscopique, lors de la pose d'élastique, rapidement contrôlée. Le deuxième avait une hématomèse dans les quelques heures suivant la pose des élastiques. Le troisième avait un méléna 48h après la LVO. Ces hémorragies étaient considérées comme effets indésirables, et n'étaient pas incluses dans la courbe de survie. La différence entre les deux groupes restait non significative ($p = 0,54$).

Un seul échec de pose était noté, avec un élastique qui glissait lors de la pose, chez un patient du groupe P2.

Quelques heures après une endoscopie avec LVO, une septicémie à *Enterobacter Cloacae* (2 hémocultures positives), prolongeait l'hospitalisation d'un patient du groupe P1, mais était rapidement contrôlée par antibiothérapie.

Il n'était pas relevé de perforation œsophagienne, ni de décès dans les 6 semaines après LVO.

Il n'était pas enregistré de sténose œsophagienne. Le patient précédemment cité pour une discrète sténose fibreuse de la bouche de Killian avait des endoscopies ultérieures : une endoscopie relevait une difficulté au passage de la bouche de Killian, et deux séances de scléroses consécutives étaient réalisées, le ligateur ne passant pas la bouche de Killian. Deux ans plus tard, les VO récidivaient et le passage du ligateur de diamètre 8,6 – 9,2 mm était possible.

V. Efficacité

L'efficacité du traitement était évaluée par les données endoscopiques des VO lors de la dernière endoscopie du suivi (tableau V). Ces caractéristiques n'étaient pas différentes dans les 2 groupes après un recul médian de 5,2 ans et 4 ans, respectivement dans les groupes P1 et P2.

A la fin du suivi, 92% et 86% des patients avait une amélioration endoscopique des VO, dont 17% et 20% d'éradication totale, dans les groupes P1 et P2.

Cinq patients du groupe P1 et 3 patients du groupe P2 avaient une éradication totale des varices.

Les 3 patients du groupe P2 avaient bénéficié d'une intervention chirurgicale de dérivation (2 mésentérico-cave pour deux cavernomes, 1 spléno-rénale pour une fibrose hépatique congénitale avec thrombose de la première dérivation) en raison d'un échec d'éradication après ligature.

Parmi les 5 patients du groupe P1 ayant eu une éradication totale, 2 avaient un traitement chirurgical pendant le suivi. Le premier était en échec du traitement par LVO, puisqu'il avait 2 épisodes d'hémorragies digestives, à 2 ans d'intervalle, malgré 2 cessions de LVO. Il était traité par dérivation spléno-rénale dans un contexte d'hépatoblastome traité par hépatectomie partielle. Le deuxième était greffé, pour une insuffisance hépatique dans un contexte d'AVB, en échec du traitement par hépato-porto-entérostomie. Les endoscopies de ces patients avant la chirurgie retrouvaient 3 VO de grade 2 avec signes rouges pour le premier, et 3 VO de grades 3 avec signes rouges pour le second. Les 3 autres patients du groupe P1 avaient une éradication totale des VO, traitées par LVO, sans traitement chirurgical associé.

Tableau V – Efficacité de la prise en charge et caractéristiques des endoscopies de fin de suivi

	Groupe P1 (n = 30) n (%)	Groupe P2 (n = 15) n (%)	p
Dernière endoscopie			
Absence de VO	5 (17)	3 (20)	1
VO grade 1	13 (43)	6 (40)	0,83
VO grade 2	11 (37)	6 (40)	0,82
VO grade 3	1 (3)	0 (0)	1
Signes rouges	1 (3)	1 (6)	1
Gastropathie hypertensive	20 (66)	7 (46)	0,2
Varices gastriques	1 (3)	0 (0)	1
Efficacité de la prise en charge*			
Eradication	5 (17)	3 (20)	1
Amélioration	23 (77)	10 (66)	0,5
Stabilité	1 (3)	1 (6)	1
Aggravation	1 (3)	0 (0)	1

* Une conclusion de traitement du groupe P2 ne pouvait être définie, le nombre de varices n'étant pas indiqué

Quatre patients du groupe P1 et 9 patients du groupe P2 avaient une chirurgie associée au traitement par LVO. Les signes endoscopiques étaient améliorés par la LVO, mais il persistait des VO de grade 2. La chirurgie était préconisée après plusieurs cessions de LVO. Aucun d'entre eux n'avait d'épisode hémorragique.

Dans le groupe P1, le patient ayant des VO de grade 3 sur la dernière endoscopie, avait des signes de la lignée rouge. Il s'agissait de la cinquième endoscopie avec LVO de la cinquième cession, pour une AVB. Le suivi se poursuivait à la fin de la période de recueil des données.

Dans le groupe P2, le patient qui gardait des signes de la lignée rouge était suivi pour une AVB, et avait reçu de nombreuses LVO (12 endoscopies sur 11 ans, avec 9 épisodes hémorragiques). Les VO et les signes de la lignée rouge persistaient, le grade maximum des VO avait cependant diminué (de 3 à 2).

Dix patients du groupe P2 avaient une récurrence des VO motivant une deuxième cession de ligature, avec un délai médian de 4,5 mois, et 18 patients dans le groupe P1, avec un délai médian de 5,8 mois ($p=0,18$).

DISCUSSION

Notre étude était rétrospective et non randomisée. Ces résultats sont donc à interpréter avec prudence. Cependant, la stratégie thérapeutique adoptée depuis plusieurs années dans le service est de traiter systématiquement en prophylaxie primaire tout enfant ayant une HTP avec des VO évolutives entre 2 endoscopies et atteignant le grade 3 ou ayant des signes de la lignée rouge. On voit d'ailleurs l'évolution de la prise en charge, puisqu'entre 2010 et 2016, 16 enfants étaient inclus dans le groupe P1, alors que seuls 5 enfants étaient inclus dans le groupe P2 (1 mucoviscidose et 4 cavernomes). Seuls les enfants non connus pour une HTP, se révélant par une hémorragie inaugurale, ont été pris en charge en prévention secondaire.

I. Forces et faiblesses de notre étude

Cette structure d'étude expose donc à des limites. Les deux groupes sont en effet comparables pour tout, sauf la prédominance de cavernomes et de filles dans le groupe P2. En effet, l'hémorragie digestive est souvent le premier signe révélateur du cavernome porte, raison pour laquelle la majorité des enfants avec cavernome ont été inclus dans le groupe P2. Le cavernome est une pathologie habituellement plus fréquente chez les garçons (29). Pourtant, notre étude recensait une majorité de filles (4 garçons, 7 filles).

A l'inverse, dans le groupe P1, l'AVB a une tendance non significative à être plus fréquente. Ce constat est probablement en lien avec un suivi accru de ces patients, diagnostiqués et suivis dès la naissance, et chez qui on applique une prévention

primaire pour éviter le risque hémorragique dont les complications paraissent plus sévères, avec un risque de décès, de nécrose ischémique du foie et dégradation de la fonction hépatique (30). Notre travail montre que cette politique de prévention primaire dans l'AVB n'est cependant pas optimale puisqu'un patient a saigné spontanément avant LVO (soit 1/11 des AVB dans toute l'étude), malgré la stratégie de prévention primaire par ligature suivie par le service.

Les varices gastriques étaient significativement plus importantes dans le groupe P2. Or, les varices gastriques sont associées à un risque d'hémorragie digestive haute plus élevée (31). Cette différence pourrait être un facteur confondant, et majorer le nombre d'hémorragies du groupe P2. Cependant, 1 seul enfant du groupe P2 avait une hémorragie par rupture de varice gastrique et aucun du groupe P1 (NS). Il est difficile de conclure, puisqu'il n'est pas précisé dans l'étude de Duché (31), quelle est l'origine des saignements digestifs. En effet, les varices gastriques sont elles-même à risque de saignement, mais pourraient aussi être le reflet d'une HTP sévère, à haut risque de saignement secondaire à la rupture de VO.

La présence de signe de la lignée rouge est aussi un facteur associé au saignement (31), et était par contre similaire dans les deux groupes.

Notre étude a aussi des forces. La durée de suivi était plus importante que les études précédemment publiées (tableau VI). Le recueil était exhaustif, tous les patients ayant reçu des LVO au CHRU de Lille ayant pu être inclus, en dehors des 2 patients exclus secondairement. Le nombre de données manquantes était très faible, maximum 10% par item, soit 90 à 100% de données recueillies. La prise en charge était homogène dans l'équipe. La politique de prévention primaire est débutée depuis longtemps, avec des critères de prise en charge qui n'ont pas été modifiés pendant la durée de l'étude. Le matériel de ligature n'a pas été modifié non plus.

II. Efficacité de la prévention primaire des hémorragies

A. Efficacité par rapport à la prévention secondaire

La survenue d'hémorragie digestive après 5 jours n'était pas différente entre les deux groupes. Le temps passé sans hémorragie paraissait meilleur dans le groupe P1, au vu des courbes de survie, bien que le résultat ne soit pas significatif. L'étude de Duché sur les AVB faisait la même constatation, avec des courbes de survie d'aspect similaires (26).

Les incidences des hémorragies digestives tardives (> 5jours) étaient similaires entre nos 2 groupes. Il est difficile de comparer ces chiffres à d'autres études sur l'HTP de l'enfant, les incidences n'étant pas disponibles.

Toutes causes confondues, dans la population générale pédiatrique, l'incidence des hémorragies digestives était estimée entre 2 pour 10 000 enfant par an en France (32), et 3/100 000 selon l'étude de Leerdam (entre 0-19 ans) (33). Nos données suggèrent que le risque de saignement même après prévention primaire ou secondaire resterait 100 à 1000 fois plus élevé en cas d'HTP que dans la population pédiatrique générale.

Le taux d'hémorragies enregistrées était de 17% dans le groupe P1. Notre taux d'hémorragies digestives paraissait plus important que celui de la cohorte enregistrée par Duché (tableau VI), mais la comparaison doit rester prudente puisque nous avons un recul quasiment double de celui de cette cohorte.

Comparé au groupe de prévention secondaire, nous montrons, avec la réserve de la prédominance des cavernomes dans le groupe P2, que la prévention primaire est aussi efficace que la prévention secondaire.

B. Efficacité par rapport à la prévention primaire

Il est difficile d'être certain que les patients pris en charge en prophylaxie primaire auraient saigné. Le taux d'hémorragie en l'absence de traitement est variable selon les séries.

Dans un contexte d'obstruction veineuse porte sous hépatique, 50% des patients auraient un premier épisode hémorragique avant 6 ans (34). En l'absence de traitement, une série rapporte que 50% des patients auraient une hémorragie digestive entre 12 et 20 ans, que ce soit un premier épisode ou une récurrence (9). Sur une cohorte de 108 enfants ayant une obstruction veineuse porte sous hépatique, 78 (72%) avaient une hémorragie et 43 (40%) récidivaient sans traitement, de 2 à 10 épisodes de saignement (35). Dans cette cohorte, le suivi était de 2 à 6 ans, et le taux d'hémorragie était probablement minoré par la chirurgie de dérivation vasculaire de 28 enfants.

La série de Koshy, en 1984, mettait en évidence un risque de 70 à 75% de récurrence de saignement en l'absence de prise en charge (36). Mais il faut utiliser avec prudence cette série indienne, puisque la prévalence est différente dans les pays développés et en voie de développement, sans cause connue à ce jour.

Dans un contexte d'AVB, Miga en 2001 retrouvait 29% d'hémorragie digestive haute spontanée, en l'absence de prophylaxie primaire (37). Dans la cohorte de Duché, 20% des AVB avaient une hémorragie digestive, dont 75% avant 2,5 ans, pour un suivi médian de 4 ans (31). Toutes les AVB étaient incluses dans cette cohorte, y compris les AVB avec une absence de VO ou un faible risque hémorragique lors des endoscopies de contrôle.

Dans l'étude randomisée de Gonçalves (23), **toutes causes confondues**, 48% du groupe contrôle non traité avait une hémorragie digestive haute, pour 24% du groupe traité par sclérothérapie en prophylaxie primaire ($p < 0,05$).

Notre taux d'hémorragie en prophylaxie primaire était de 17%. La comparaison doit être prudente, puisque les durées de suivi sont variables d'une étude à l'autre. Cependant, on peut raisonnablement envisager que la LVO en prophylaxie primaire prévienne la survenue des hémorragies digestives.

Tableau VI – Prophylaxie primaire de l'hémorragie digestive par traitement endoscopique des VO en pédiatrie (adapté d'après le symposium Baveno VI (7))

	Duché et al. (26)	Lampela et al. (38)	Celińska-Cedro et al. (25)	Gonçalves et al. (23)	Notre étude
Pathologie (n)	AVB = 36	AVB = 27	Cirrhose = 16 Cavernome = 15	Cirrhose = 40 Cavernome = 10	Causes hépatiques = 28 Cavernome = 2
Age moyen (ans)	2	-	9,5	4,3	7,7
Traitement endoscopique (n)	S = 16 LVO = 15 Mixte = 5	S = 27	LVO = 31	S = 50	LVO = 28 Mixte = 2
Efficacité* LVO ≤ 1 (n (%))	27 (75)	8 (29,6)	28 (90,3)	47 (94)	18 (60)
Nombre moyen d'endoscopie par cession	4,2	2	2 ± 0,9	3,5 ± 2,6	1,8
Hémorragie digestives après traitement ¹	2 (6)	12 (44)	0 (0)	12 (24)	5 (17)
Complications	3 (9,6) ²	4 (8,8)	0 (0)	3 (6)	5 (16)
Récidive VO (n (%))	10 (37)	-	3 (9,6)	-	18 (60)
Durée du suivi	28 mois	20 mois	13 mois ³	4,5 ans	5,2 ans

VO = Varices œsophagiennes / AVB = Atrésie des voies biliaires

S = Sclérothérapie / LVO = Ligature des varices œsophagiennes

*Efficacité évaluée par la régression des VO lors de la dernière endoscopie

¹ = hors hémorragies ≤ 5 jours

² = incluant la fièvre

³ = après la dernière LVO, médiane de 2 endoscopies, espacées de 3 mois.

III. Efficacité endoscopique

L'efficacité de la prise en charge peut être aussi mesurée par l'amélioration des signes endoscopiques. Notre étude montre une efficacité de 60% en prévention primaire, non différente de celle observée en prévention secondaire (60%) avec un recul de plus de 5 ans.

Nous confirmons les données de Duché obtenu dans l'AVB avait 75 et 73% dans les mêmes groupes (26). Cependant, la dernière endoscopie qui servait de référence était la dernière endoscopie de la cession et le recul était de moins de 2 ans. Les critères n'étant pas les mêmes, il est difficile de comparer les études.

La fréquence des récidives était la même dans nos deux groupes, et paraissait plus élevées que celle de la série de Duché. Cette fois encore, la durée de suivi était plus longue dans notre étude, nous permettant de voir des récidives non rapportées par Duché. Enfin, l'étude de Duché n'incluait que des AVB, pathologie qui est une cirrhose biliaire évolutive nécessitant dans la majorité des cas une transplantation hépatique avant âge de 3 ans. Il est vraisemblable, qu'avec un recul de 5 ans comme dans notre étude, la majorité des patients de Duché auraient été greffés. De plus dans notre étude, la répétition des endoscopies toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à éradication des VO n'était pas toujours possible, et les séances de LVO étaient parfois arrêtées avant éradication complète pour des problèmes pratiques d'accès au bloc opératoire. Le nombre d'endoscopie par cession était donc moins important que dans d'autres études (tableau VI). Cet effet centre peut expliquer un taux plus important de « récidives », avec une utilisation plus ponctuelle de la LVO.

IV. Effets indésirables et limites

Le nombre d'hémorragies précoces n'était pas différent en prophylaxie primaire ou secondaire dans notre étude. Ces données concordent avec l'étude de Duché, qui enregistrait 6% et 17% d'hémorragies précoces en prophylaxie primaire et secondaire. L'étude de Zargar (11), en prophylaxie secondaire, mettait en évidence un taux plus faible d'hémorragie précoce avec la LVO (4%), qu'avec la sclérothérapie (25%) ($p=0,049$). La comparaison doit rester prudente, mais les hémorragies précoces après LVO semblent superposables entre prévention primaire et secondaire.

Les infections paraissaient plus fréquentes lors de sclérothérapie, alors qu'il existe peu de descriptions avec les LVO. Quelques cas cliniques, comme un cas dans notre série, rapportent des septicémies, cellulites, et méningites après LVO (39–41). Chez l'adulte, l'analyse d'hémocultures après endoscopie avec ou sans geste (LVO ou sclérothérapie), mettait en évidence un taux d'hémocultures plus important lors des endoscopies faites en urgence et sans geste sur les VO (42). L'endoscopie elle-même est probablement responsable de bactériémie.

La sclérothérapie était le traitement de première ligne des VO avant la ligature. Elle reste le traitement de choix des varices gastriques. Pourtant de nombreuses complications sont rapportées : ulcères, perforations et sténoses œsophagiens, médiastinites, septicémies, épanchement pleuraux ou péricardiques, péritonites (11,38).

Le nombre de sclérose était faible dans notre étude. La cohorte de Duché avait un taux plus important de scléroses (tableau VI), mais les patients avaient un profil d'HTP plus sévère, avec plus de varices gastriques et de signes rouges. Par ailleurs, cette équipe a réalisé une étude pilote en 2008 (24), sur la faisabilité et l'efficacité de la prophylaxie primaire par la sclérothérapie. Le nombre d'hémorragie paraissait plus faible après traitement des VO « larges ». On peut penser que la sclérothérapie était plus utilisée après cette étude. Dans notre étude, les scléroses ont été réalisées suite à des contraintes techniques. En effet, les patients de moins de 8 kg ne pouvaient pas avoir de LVO, puisque le ligateur ne passait pas la bouche de Killian.

Il semblerait que les traitements endoscopiques des VO majorent le nombre de varices gastriques. Ce point avait déjà été soulevé dans plusieurs études chez l'adulte, mais les résultats restaient discordant (43–45). Dans l'étude de Gonçalves (23), la fréquence des hémorragies par rupture de varices gastriques était plus importante après le traitement, dans le groupe sclérothérapie que dans le groupe contrôle ($p < 0.05$). Le traitement par LVO dans notre étude ne mettait pas en évidence d'augmentation de saignement par rupture de varices gastriques, ni en prophylaxie primaire, ni en prophylaxie secondaire.

Aucune sténose n'est reportée dans la littérature secondairement aux LVO. L'observation faite concernant la discrète sténose fibreuse rétractile paraît nouvelle. Cependant, cette sténose était à 10cm des arcades dentaires chez un patient de 15 mois. Elle n'était pas en lien avec la ligature elle-même mais probablement liée au passage du ligateur dans la bouche de Killian, qui aurait pu être traumatique lors de la première endoscopie. Elle s'est levée spontanément.

A part le risque faible de saignement précoce, et comme dans les autres séries de prévention primaire et secondaire des VO chez l'enfant, nous n'avons donc pas observé de complication majeure, ni de mortalité. Notre étude n'a malheureusement pas pu relever de façon fiable les effets secondaires mineurs (douleurs au réveil, fièvre, dysphagie) pourtant souvent observés en pratique.

V. Perspectives

Le meilleur traitement reste le traitement étiologique quand il est possible. Cinq des 8 patients ayant eu une éradication complète de leurs VO avaient reçu un traitement chirurgical (1 greffe hépatique, et 4 dérivations porto-systémiques).

La modification des pratiques chez l'adulte tend à l'utilisation de la LVO en prophylaxie primaire en pédiatrie, pourtant il persiste un manque de données sur les points suivants :

- La morbidité liée aux hémorragies digestives hautes chez l'enfant semble être moindre que chez l'adulte. En effet, l'hémorragie digestive chez l'adulte cirrhotique est fortement associée à l'insuffisance hépatique, la défaillance multiviscérale, décompensation des pathologies sous-jacentes, avec un taux de mortalité de 10 à 20% (4).
- Les caractéristiques endoscopiques des VO à haut risque de saignement sont à affiner, malgré l'association mise en évidence avec les signes de la lignée rouge, et les varices gastriques (31).
- L'efficacité et l'innocuité des bêtabloquants restent à préciser. Le meilleur critère d'efficacité serait la baisse du gradient de pression par cathétérisme veineux. Or, cet examen est invasif, son utilisation en routine n'est pas envisageable.
- En cas de cause hépatique, la prise en charge étiologique par la transplantation est à améliorer, la morbi-mortalité associée est à diminuer.
- Les séries sur l'efficacité et l'innocuité des traitements endoscopiques des VO sont encore limitées. Ce travail apporte des données à long terme, toutes causes confondues.

- Enfin, la balance bénéfice-risque doit aussi tenir compte des effets neuro-développementaux des anesthésies générales à répétition (46).

CONCLUSION

Notre étude montre que la prophylaxie primaire est possible, et aussi efficace et bien tolérée que la prévention secondaire chez l'enfant. Les effets indésirables des LVO sont peu fréquents et superposables dans les deux groupes. Le meilleur traitement reste étiologique, s'il est possible.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 2010; 53(4):762–8.
2. Weiss B. Etiology and long-term outcome of extrahepatic portal vein obstruction in children. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(39):4968.
3. Abd El-hamid N, Taylor RM, Marinello D, Mufti G, Patel R, Mieli-Vergani G, et al. Aetiology and Management of Extrahepatic Portal Vein Obstruction in Children: King's College Hospital Experience: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 47(5):630–4.
4. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015; 63(3):743–52.
5. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2003; 38(3):266–72.
6. Shneider B, Emre S, Groszmann R, Karani J, McKiernan P, Sarin S, et al. Expert pediatric opinion on the Report of the Baveno IV Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Therapy in Portal Hypertension. *Pediatr Transplant.* 2006; 10(8):893–907.
7. Shneider BL, de Ville de Goyet J, Leung DH, Srivastava A, Ling SC, Duché M, et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in children and the role of MesoRex Bypass: Summary of the Baveno VI Pediatric Satellite Symposium. *Hepatology.* 2016; 63(4):1368-1380
8. Poddar U, Thapa BR, Rao KLN, Singh K. Etiological spectrum of esophageal varices due to portal hypertension in Indian children: is it different from the West? *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(9):1354–7.
9. Lykavieris P, Gauthier F, Hadchouel P, Duche M, Bernard O. Risk of gastrointestinal bleeding during adolescence and early adulthood in children with portal vein obstruction. *J Pediatr.* 2000; 136(6):805–8.
10. Lautz TB, Keys LA, Melvin JC, Ito J, Superina RA. Advantages of the Meso-Rex Bypass Compared with Portosystemic Shunts in the Management of Extrahepatic Portal Vein Obstruction in Children. *J Am Coll Surg.* 2013; 216(1):83–9.
11. Zargar SA, Javid G, Khan BA, Yattoo GN, Shah AH, Gulzar GM, et al. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for bleeding esophageal varices in children with extrahepatic portal venous obstruction. *Hepatology.* 2002; 36(3):666–72.

12. Karrer FM, Holland RM, Allshouse MJ, Lilly JR. Portal vein thrombosis: Treatment of variceal hemorrhage by endoscopic variceal ligation. *J Pediatr Surg.* 1994; 29(8):1149–51.
13. Fox VL, Carr-Locke DL, Connors PJ, Leichtner AM. Endoscopic ligation of esophageal varices in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995; 20(2):202–8.
14. Nijhawan S, Patni T, Sharma U, Rai RR, Miglani N. Endoscopic variceal ligation in children. *J Pediatr Surg.* 1995; 30(10):1455–6.
15. Reinoso MA, Sharp HL, Rank J. Endoscopic variceal ligation in pediatric patients with portal hypertension secondary to liver cirrhosis. *Gastrointest Endosc.* 1997; 46(3):244–6.
16. Sasaki T, Hasegawa T, Nakajima K, Tanano H, Wasa M, Fukui Y, et al. Endoscopic variceal ligation in the management of gastroesophageal varices in postoperative biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 1998; 33(11):1628–32.
17. Price MR, Sartorelli KH, Karrer FM, Narkewicz MR, Sokol RJ, Lilly JR. Management of esophageal varices in children by endoscopic variceal ligation. *J Pediatr Surg.* 1996; 31(8):1056–9.
18. dos Santos JMR, Ferreira AR, Fagundes EDT, Ferreira APS, Ferreira LS, Magalhães MCR, et al. Endoscopic and pharmacological secondary prophylaxis in children and adolescents with esophageal varices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 56(1):93–8.
19. Ling SC, Walters T, McKiernan PJ, Schwarz KB, Garcia-Tsao G, Shneider BL. Primary Prophylaxis of Variceal Hemorrhage in Children With Portal Hypertension: A Framework for Future Research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52(3):254–61.
20. Poddar U, Shava U, Yachha SK, Agarwal J, Kumar S, Baijal SS, et al. β -Blocker therapy ameliorates hypersplenism due to portal hypertension in children. *Hepatol Int.* 2014; 9(3):447–53.
21. Sökücü S, Süoğlu OD, Elkabes B, Saner G. Long-term outcome after sclerotherapy with or without a beta-blocker for variceal bleeding in children. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* 2003; 45(4):388–94.
22. Shashidhar H, Langhans N, Grand RJ. Propranolol in prevention of portal hypertensive hemorrhage in children: a pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999; 29(1):12–7.
23. Gonçalves MEP, Cardoso SR, Maksoud JG. Prophylactic sclerotherapy in children with esophageal varices: Long-term results of a controlled prospective randomized trial. *J Pediatr Surg.* 2000; 35(3):401–5.
24. Duché M, Habès D, Roulleau P, Haas V, Jacquemin E, Bernard O. Prophylactic endoscopic sclerotherapy of large esophagogastric varices in infants with biliary atresia. *Gastrointest Endosc.* 2008; 67(4):732–7.

25. Celińska-Cedro D, Teisseyre M, Woynarowski M, Socha P, Socha J, Ryżko J. Endoscopic ligation of esophageal varices for prophylaxis of first bleeding in children and adolescents with portal hypertension: preliminary results of a prospective study. *J Pediatr Surg*. 2003; 38(7):1008–11.
26. Duché M, Ducot B, Ackermann O, Baujard C, Chevret L, Frank–Soltysiak M, et al. Experience With Endoscopic Management of High-Risk Gastroesophageal Varices, With and Without Bleeding, in Children With Biliary Atresia. *Gastroenterology*. 2013; 145(4):801–7.
27. Merkel C, Zoli M, Siringo S, van Buuren H, Magalotti D, Angeli P, et al. Prognostic indicators of risk for first variceal bleeding in cirrhosis: a multicenter study in 711 patients to validate and improve the North Italian Endoscopic Club (NIEC) index. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95(10):2915–20.
28. Shneider BL, Bosch J, de Franchis R, Emre SH, Groszmann RJ, Ling SC, et al. Portal hypertension in children: expert pediatric opinion on the report of the Baveno v Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Therapy in Portal Hypertension. *Pediatr Transplant*. 2012; 16(5):426–37.
29. El-Karaksy HM, El-Koofy N, Mohsen N, Helmy H, Nabil N, El-Shabrawi M. Extrahepatic Portal Vein Obstruction in Egyptian Children: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60(1):105–9.
30. Gartner JC, Jaffe R, Malatack JJ, Zitelli BJ, Urbach AH. Hepatic infarction and acute liver failure in children with extrahepatic biliary atresia and cirrhosis. *J Pediatr Surg*. 1987; 22(4):360–2.
31. Duché M, Ducot B, Tournay E, Fabre M, Cohen J, Jacquemin E, et al. Prognostic Value of Endoscopy in Children With Biliary Atresia at Risk for Early Development of Varices and Bleeding. *Gastroenterology*. 2010; 139(6):1952–60.
32. Grimaldi-Bensouda L, Abenhaim L, Michaud L, Mouterde O, Jonville-Béra AP, Giraudeau B, et al. Clinical features and risk factors for upper gastrointestinal bleeding in children: a case-crossover study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66(8):831–7.
33. Leerdam ME van, Vreeburg EM, Rauws E a. J, Geraedts A a. M, Tijssen JGP, Reitsma JB, et al. Acute upper GI bleeding: did anything change? *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(7):1494–9.
34. Poddar U, Thapa BR, Singh K. Endoscopic sclerotherapy in children: Experience with 257 cases of extrahepatic portal venous obstruction. *Gastrointest Endosc*. 2003; 57(6):683–6.
35. Alvarez F, Bernard O, Brunelle F, Hadchouel P, Odièvre M, Alagille D. Portal obstruction in children. I. Clinical investigation and hemorrhage risk. *J Pediatr*. 1983; 103(5):696–702.
36. Koshy A, Bhasin DK, Kapur KK. Bleeding in extrahepatic portal vein obstruction. *Indian J Gastroenterol Off J Indian Soc Gastroenterol*. 1984; 3(1):13–4.

37. Miga D, Sokol RJ, MacKenzie T, Narkewicz MR, Smith D, Karrer FM. Survival after first esophageal variceal hemorrhage in patients with biliary atresia. *J Pediatr*. 2001; 139(2):291–6.
38. Lampela H, Kosola S, Koivusalo A, Lauronen J, Jalanko H, Rintala R, et al. Endoscopic Surveillance and Primary Prophylaxis Sclerotherapy of Esophageal Varices in Biliary Atresia: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 55(5):574–9.
39. Shih H-I, Lee H-C, Chuang C-H, Ko W-C. Fatal *Klebsiella pneumoniae* Meningitis and Emphysematous Brain Abscess After Endoscopic Variceal Ligation in a Patient with Liver Cirrhosis and Diabetes Mellitus. *J Formos Med Assoc*. 2006; 105(10):857–60.
40. Nagamine N, Kaneko Y, Kumakura Y, Ogawa Y, Ido K, Kimura K. Occurrence of pyogenic meningitis during the course of endoscopic variceal ligation therapy. *Gastrointest Endosc*. 1999; 49(1):110–3.
41. Yang WG, Hou MC, Lin HC, Chang FY, Lee SD. Submandibular cellulitis after endoscopic variceal ligation. A complication of forceful overtube placement. *J Clin Gastroenterol*. 1997; 25(4):714–5.
42. Zuckerman MJ, Jia Y, Hernandez JA, Kolli VR, Norte A, Amin H, et al. A Prospective Randomized Study on the Risk of Bacteremia in Banding versus Sclerotherapy of Esophageal Varices. *Front Med [Internet]*. 2016 [cited 2016 Sep];3. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fmed.2016.00016/abstract>
43. Sarwar S, Khan AA, Alam A, Butt AK, Shafqat F, Malik K, et al. Effect of band ligation on portal hypertensive gastropathy and development of fundal varices. *J Ayub Med Coll Abbottabad JAMC*. 2006; 18(1):32–5.
44. Hou MC, Lin HC, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Recurrence of esophageal varices following endoscopic treatment and its impact on rebleeding: comparison of sclerotherapy and ligation. *J Hepatol*. 2000; 32(2):202–8.
45. Avgerinos A, Armonis A, Manolakopoulos S, Poulianos G, Rekoumis G, Sgourou A, et al. Endoscopic sclerotherapy versus variceal ligation in the long-term management of patients with cirrhosis after variceal bleeding. A prospective randomized study. *J Hepatol*. 1997; 26(5):1034–41.
46. Backeljauw B, Holland SK, Altaye M, Loepke AW. Cognition and Brain Structure Following Early Childhood Surgery With Anesthesia. *Pediatrics*. 2015; 136(1):e1–12.

AUTEUR : Nom : Galand

Prénom : Julie

Date de Soutenance : 03 octobre 2016

Titre de la Thèse : Comparaison de la prophylaxie primaire et secondaire des hémorragies digestives par ligature de varices œsophagiennes chez l'enfant.

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Pédiatrie

DES + spécialité : Gastro-pédiatrie

Mots-clés : Ligature, varices œsophagiennes, hypertension portale, prophylaxie primaire, hémorragie digestive, enfants.

Résumé :

Contexte : La prophylaxie primaire des hémorragies digestives hautes chez l'enfant atteint d'hypertension portale n'est pas consensuelle. En prophylaxie primaire, la ligature de varices œsophagiennes (LVO) a fait ses preuves chez l'adulte, et est de plus en plus utilisée chez l'enfant. Notre objectif principal était de comparer la prophylaxie primaire et secondaire sur la survenue des hémorragies digestives par LVO. Nos objectifs secondaires étaient d'évaluer l'efficacité endoscopique, et la tolérance de la LVO chez l'enfant.

Méthodes : Tous les enfants du CHRU de Lille ayant reçu une LVO étaient inclus entre 1998 et 2016. Deux enfants étaient exclus car suivis dans un autre centre. 45 patients étaient identifiés, et répartis en 2 groupes : prophylaxie primaire (P1) et secondaire (P2). Les caractéristiques cliniques, endoscopiques, les traitements associés, les hémorragies secondaires et les complications étaient relevés.

Résultats : 30 patients étaient inclus dans le groupe P1, et 15 dans le groupe P2. Il existait une prédominance de filles et de cavernomes portes dans le groupe P2. L'âge médian était de 7,7 et 3,9 ans respectivement ($p=0,15$). La durée médiane de suivi était de 5,2 et 4 ans (NS). Il n'y avait pas de différence dans les traitements associés par bêtabloquants et sclérothérapie. 17% des patients du groupe P1, et 27% des patients du groupe P2 avaient une hémorragie digestive haute malgré la prise en charge (NS). Dans le groupe P1, l'incidence était de 4,67/100.000 patients-années, et de 4,31/100.000 patients-années dans le groupe P2 (NS). Trois patients du groupe P1 avaient une hémorragie secondaire à la LVO (≤ 5 jours). Un sepsis à *Enterobacter Cloacae* et une sténose modérée et transitoire de la bouche de Killian était les seuls effets indésirables sévères des LVO. 92% et 88% des patients avaient une amélioration endoscopique des varices œsophagiennes (VO), dont 16% et 20% d'éradication totale des VO, respectivement dans les groupes P1 et P2. Au total, 8 patients avaient une éradication totale des VO, dont 5 après traitement chirurgical (4 dérivations vasculaires et 1 greffe hépatique).

Conclusion : La prévention primaire par LVO des VO de l'enfant apparaît aussi efficace et bien tolérée que la prévention secondaire.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Turck

Assesseurs : Monsieur le Professeur Dharancy

Madame le Docteur Coopman

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Gottrand