

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2011

Thèse N° 014/11

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DE L'HYPERTENSION PORTALE AU CHU HASSAN II DE FES

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 01/03/2011

PAR

M. RHARNATI TAOUFIK

Né le 11 Janvier 1984 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Hypertension portale - Hémorragie par rupture de varices oesophagiennes
Ascite - Hyponatrémie - Syndrome hépato-rénal - Encéphalopathie hépatique

JURY

M. NEJJARI CHAKIB.....	PRESIDENT
Professeur d'Epidémiologie clinique	
M. IBRAHIMI SIDI ADIL.....	RAPPORTEUR
Professeur de Gastro-entérologie	
Mme. BONO WAFAA.....	JUGES
Professeur agrégé de Médecine interne	
M. MAZAZ KHALID.....	
Professeur agrégé de Chirurgie Générale	
M. BENAIAH DAFR-ALLAH.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur agrégé de Gastro-entérologie	
M. AQODAD NOURDIN.....	
Professeur assistant de Gastro-entérologie	

Sommaire

Première partie.....	1
I. Introduction	2
II. Historique	4
III. Epidémiologie.....	8
IV. Rappel anatomique et histologique	10
1-Rappel anatomique	10
1-1 Système porte.....	11
1-2-Circulation collatérale	11
2-Rappel histologie	13
2-1-Lobule hépatique	13
2-2-Hépatocytes.....	14
2-3-Sinusoïdes et cellules sinusoïdales	14
2-4-Les cellules des canaux biliaires	15
V. Mécanismes-Etiologies de l'HTP	16
1-Mécanismes de l'HTP.....	16
2-Les principales étiologies de l'HTP	18
2-1-Cirrhose.....	19
2-2-Hypertension portale intrahépatique non cirrhotique.....	22
2-3-Thrombose de la veine porte	23
2-4-Syndrome de Budd-Chiari.....	25
VI. Physiopathologie de l'HTP et de ses complications	27
1-L'hypertension portale au cours de la cirrhose.....	27
1-1-Définition.....	28
1-2-Augmentation de la résistance vasculaire intrahépatique.....	28
1-3-Augmentation du débit sanguin dans le territoire porte	31
1-4-Balances NO/Endothéline au cours de la cirrhose	33
1-5-Mécanisme de formation et rupture des varices.....	34
2-Mécanisme de formation de l'ascite et ses complications	38
3-Mécanisme d'infection spontanée du liquide d'ascite	42
4-Mécanisme de l'encéphalopathie hépatique	43

VII. Clinique	47
1 -Circonstances de découverte	47
2 -Signes cliniques	47
2-1-Splénomégalie	47
2-2-Circulation veineuse collatérale	48
2-3-Hémorragie digestive.....	49
2-4-Signes d'insuffisance hépatocellulaire	49
2-5-Ascite	49
2-6-Encéphalopathie hépatique.....	49
VIII. Exploration de l'HTP	50
1 -Méthodes non invasive	50
1-1-Biologie.....	50
1-1-1-Marqueurs sériques.....	50
1-1-2-Tests de fibrose.....	50
1-2-Imagerie	52
1-2-1-Echographie-Doppler	52
1-2-2-TDM-IRM.....	53
1-2-3-TOGD	55
1-3-Endoscopie	56
1-3-1-Classification des varices œsophagiennes	56
1-3-2-Classification des varices gastriques	58
1-3-3-Classification de la gastropathie congestive	60
1-4-Autres moyens d'exploration.....	61
1-4-1-Videocapsule.....	61
1-4-2-Mesure de la pression des varices œsophagiennes.....	61
1-4-3-Echoendoscopie	62
2 -Méthodes invasives	62
IX. Complications de l'HTP	63
1 -L'hémorragie digestive	63
1-1-Diagnostic	63
1-2-Facteurs de risque de saignement	63
1-2-1-Varices œsophagiennes.....	63
1-2-2-Varices gastriques	64
1-2-3-Gastropathie congestive.....	65

2 - Ascite	66
2-1 - Ascite non compliquée	66
2-2 - Infection du liquide d'ascite.....	67
2-3 - Ascite réfractaire	69
3 - Hyponatrémie	70
4 - Syndrome hépato - rénal.....	71
5 - Encéphalopathie hépatique	73
4-1 - Classification	74
4-2 - Clinique	74
6 - Complications pleuro - pulmonaires	79
7 - Hypersplénisme	79
X. Traitement	81
1 - Traitement étiologique	81
1-1 - Bloc intrahépatique.....	81
1-1-1 - Cirrhose	81
1-1-2 - Bilharziose.....	83
1-2 - Bloc infra - hépatique : Thrombose de la veine porte	84
1-2-1 - Thrombose portale récente	84
1-2-2 - Thrombose portale ancienne (cavernome).....	84
1-3 - Bloc supra - hépatique : syndrome de Budd - Chiari	85
2 - Traitement symptomatique.....	87
2-1 - Hémorragie digestive.....	87
2-1-1 - Prise en charge de l'hémorragie aiguë.....	87
2-1-2 - Les prophylaxies	90
2-1-2-2 - Prophylaxie primaire	90
2-1-2-3 - Prophylaxie secondaire	92
2-2 - Traitement de l'ascite	94
2-2-1 - Traitement de l'ascite non compliquée.....	94
2-2-2 - Traitement des ascites tendues et/ou résistantes au traitement diurétique.....	95
2-2-3 - Traitement de l'infection du liquide d'ascite	96
3-1 - Traitement du syndrome hépato - rénal	97
4-1 - Traitement de l'encéphalopathie hépatique	100
XI. Pronostic.....	104

Deuxième partie	110
I- Introduction	111
II- Objectifs	112
III- Matériel et méthodes	113
1- Critères d'inclusions et d'exclusions	113
2- Description des patients	113
3- Analyse statistique	113
IV- Résultats	115
1- Description des patients	115
1- 1- Age et sexe	115
1- 2- Répartition géographique	115
1- 3- Mode d'admission	115
1- 4- Antécédents	116
2- Bilan biologique	117
3- Bilan d'imagerie	118
3- 1- Echographie	118
3- 2- Doppler hépatique	119
3- 3- TDM/IRM	120
3- 4- Radiographie du thorax	120
4- Aspects endoscopiques	120
5- Etiologies	121
6- Traitement	121
7- Complications	122
8- Mortalité	122
9- Etude de la mortalité intrahospitalière	122
10- Comparaison des cirrhoses virales B, C et les hépatopathies chroniques NBNC	125
V- Discussion	131
VI- Conclusion	146
Résumé	148
Références	154
Annexes	189

ABRÉVIATIONS

ACG	American College of Gastroenterology
CEF	Cellules étoilées du foie
CES	Cellules endothéliales sinusoïdales
CHC	Carcinome hépatocellulaire
CVC	Circulation veineuse collatérale
DS	Déviations standard
EH	Encéphalopathie hépatique
ET	Endothéline
EVA	Ectasie vasculaire antrale
EVL	Ligature endoscopique
GABA	Acide γ -aminobutyrique
GOV	Gastroesophageal varices
GPVH	Gradient de pression veineuse hépatique
Hb	Hémoglobine
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HTP	Hypertension portale
IC	Intervalle de confiance
IGV	Isolated gastric varices
IQR	Intervalle interquartile
ISLA	Infection spontanée du liquide d'ascite
JC	Jésus-Christ
NBNC	Hépatopathie chronique Non-B Non-C
NO	Monoxyde d'azote
NOSe	Monoxyde d'azote synthase endothéliale
NOSi	Monoxyde d'azote synthase inductible
NS	Non significatif

OMI	Oedèmes des membres inférieures
OR	Odds ratio
PDGF	Platelet-derived growth factor
PNN	Polynucléaires neutrophiles
pts	Points
PVHB	Pression veineuse hépatique bloquée
PVHL	Pression veineuse hépatique libre
SBC	Syndrome de Budd-Chiari
SE	Sclérose endoscopique
SH	Schistosoma haematobium
SHR	Syndrome hépato-rénal
SI	Schistosoma intercalatum
SIRS	Syndrome de réponse inflammatoire systémique
SJ	Schistosoma japonicum
SM	Schistosoma mansoni
SMe	Schistosoma mekongi
TIPS	Shunt intrahépatique portosystémique par voie transjugulaire
TOGD	Transit oesogastroduodénal
VG	Varices gastriques
VGEF	Vascular endothelial growth factor
VHC	Virus de l'hépatite C
VIP	Peptide intestinal vasoactif
VO	Varices oesophagiennes
α FP	α Foetoprotéines

Première partie

I. Introduction

L'hypertension portale est définie par une augmentation de la pression portale au-delà de 15 mmHg, ou une élévation du gradient de pression porto-cave au-delà de 5 mmHg, habituellement secondaire à un obstacle à la circulation porto-hépatique. Cet obstacle siège essentiellement dans le foie (bloc intra-hépatique), sur la veine porte (bloc infra-hépatique), ou plus rarement sur la partie terminale de la veine cave inférieure (bloc sus-hépatique). L'hypertension portale est responsable des principales complications de la cirrhose. Elle est la cause directe des hémorragies par rupture de varices œsophagiennes ou gastriques et contribue au développement de l'ascite, de l'encéphalopathie hépatique et des complications pleuro-pulmonaires. La gravité de ces complications est indissociable de la gravité de la cirrhose reflétée par le degré d'insuffisance hépatocellulaire. En effet si la bilharziose est la première cause d'hypertension portale dans le monde, la cirrhose reste la principale cause d'hypertension portale en occident. En France, la prévalence des malades atteints de cirrhose est de 1500 à 2500 cas par million d'habitants. L'incidence est de 15 à 20 nouveaux cas par 100 000 habitants par an. Plus de 100 000 malades sont atteints de cirrhose symptomatique avec plus de 10 000 nouveaux cas par an. Les deux tiers d'entre eux ont une cirrhose d'origine alcoolique. Aux Etats-Unis, la prévalence de la cirrhose est estimée à 3600 cas par million d'habitants et entraîne 30 000 à 40 000 décès par an. Au Maroc, l'incidence et la prévalence de l'HTP reste inconnue, néanmoins, d'après quelques séries nationales, la cirrhose post virale C serait l'étiologie la plus pourvoyeuse de l'hypertension portale. En fait la plupart des études marocaines ont été consacrées à la cirrhose, à la thrombose de la veine porte, au carcinome hépatocellulaire, mais aucune d'entre elles n'a précisé la place de ces

affections parmi les causes d'HTP dans notre pays, d'où l'intérêt de notre étude dont l'objectif principal est de déterminer le profil épidémiologique de l'hypertension portale au sein de CHU Hassan II de Fès.

Dans une première partie, nous proposerons une revue de la littérature à travers laquelle nous rappellerons quelques points importants sur l'HTP et ses complications.

Dans une seconde partie, nous rapporterons une étude rétrospective de janvier 2001 à août 2010 incluant 1107 patients dont le but est de déterminer les aspects épidémiologiques, clinico-biologiques, radiologiques, étiologiques et thérapeutiques de l'hypertension portale et ses complications.

II. Historique

Les médecins égyptiens, étaient les premiers à enregistrer une description de la vascularisation hépatique qu'ils pensaient se composer de quatre veines [1], mais comme Diogène, Hippocrate, et Aristote dans le 4^{ème} et le 5^{ème} siècle avant J-C en Grèce, et Galien au 2^{ème} siècle après J-C à Rome, ils se sont trompés. Aristote était confus au sujet de la veine porte, car il pensait que la veine cave fournie du sang au foie d'en haut et que le foie et la rate étaient reliés par des veines vers le bras droit et gauche, respectivement [2]. En revanche pour Galien, ses contemporains et ses disciples, le foie a été le "*Fons venarum*", la source des principales veines du corps et le "*sanguificationis officina*", le site de la sanguification.

Les démonstrations graphiques des structures corporelles par Leonardo da Vinci dans le 15^{ème} siècle [3] et André Vésale dans le 16^{ème} siècle [4] témoignent du regain d'intérêt dans l'anatomie après l'âge des ténèbres, mais il a fallu attendre la publication de William Harvey en 1628 de sa découverte de la circulation sanguine [5] pour que le point de vue galénique de la vascularisation hépatique soit sérieusement contesté.

En utilisant une vessie de bœuf attachée à un siphon, comme cela était utilisé dans ces jours pour administrer des lavements, Glisson a injecté "De l'eau tiède, coloré avec un peu de lait" dans la veine porte d'un cadavre humain frais, et a constaté que le foie blanchis lorsque tout le sang a été expulsé. Avec cette démonstration, Glisson a non seulement justifié la théorie d'Erasistrate à propos des canaux vasculaires intra-hépatiques, mais il a également fourni une preuve directe de l'affirmation de Harvey que le sang passe par les poumons, parce que le contraste laiteux a passé successivement à travers le cœur droit, les poumons et le cœur gauche vers la circulation artérielle systémique [6].

Les principales complications de l'hypertension portale, notamment l'ascite et dans une moindre mesure l'hémorragie variqueuse, ont été reconnus bien avant que leur pathogénie soit comprise. Le terme ascite est apparu en anglais à la fin du 14^{ème} siècle comme *aschytes*, et a été tiré du mot grec pour l'hydropisie "*askiTes*" (*ασκίτηξ*), lui-même dérivé de «*askos*» (*ασκος*), un ancien mot grec pour un sac de cuir ou de peau de mouton qui a été utilisé pour transporter l'eau, le vin, l'huile, et ainsi de suite.

Contrairement à l'abondante documentation disponible sur l'histoire de l'ascite et de son traitement à travers les âges [7, 8, 9], relativement peu a été écrit avant l'ère moderne, à propos des varices et l'hémorragie variqueuse chez les patients atteints de cirrhose ou d'une thrombose de la veine porte.

Le saignement des varices œsophagiennes a été décrit avec certitude en France [10] et en Amérique [11] dans le milieu du 19^{ème} siècle, et un peu plus tard par Osler [12]. Pourtant, en 1860, Theodor Friedrich von Frerichs, qui est largement considéré comme étant le fondateur de l'hépatologie moderne, a considéré le saignement des varices comme une complication rare de la cirrhose [13], même s'il a [13, 14, 15] bien démontré, par une opacification, la présence d'une vaste circulation collatérale en cas de cirrhose, y compris la légendaire tête de méduse et la splénomégalie congestive [13].

Si nous ignorons l'hypothèse proposée par le médecin et chimiste allemand Georg E. Stahl (1660-1734) que la congestion de la veine porte est responsable de la plupart sinon toutes les maladies chroniques [16], le concept de l'hypertension portale peut être considéré comme ayant été introduit au tournant du 20^{ème} siècle par Gilbert et Villaret à Paris, qui a aussi inventé le terme que nous utilisons aujourd'hui [17]. Gilbert et Weil avaient montré précédemment que la pression dans le liquide d'ascite était élevée chez les patients atteints de cirrhose [18], et concluaient que la pression

veineuse portale doit être trop élevée [19]. Cependant, la déduction suivante évidente n'a pas été faite, à savoir que la fibrose hépatique doit être responsable en quelque sorte de l'élévation de la pression portale et ses nombreuses conséquences, y compris la splénomégalie. Ce qui a été la classique erreur de confondre la cause avec la conséquence, et que la rate élargie a été considérée pour être la cause et non pas la conséquence de l'élévation de la pression portale. Cette conclusion était fondée sur le raisonnement erroné du renommé médecin et pathologiste Florentin Guido Banti [20], dont l'hypothèse erronée n'a pas été acceptée par ses collègues en Europe, mais a été longtemps soutenue par nul autre que l'un des médecins les plus respectés jusqu'aujourd'hui en Grande-Bretagne et en Amérique, William Osler [21,22].

Osler a ensuite retiré son soutien à la notion selon laquelle un trouble splénique primitif cause une hypertension portale, mais pas avant que des chirurgiens, de Harvey Cushing à William Mayo, ont montré la persistance des hémorragies récurrentes malgré la splénectomie qu'ils ont effectuée chez les patients ayant une hypertension portale [19].

Malgré ses lacunes évidentes, la théorie de Banti a régné de 1880 jusqu'aux années 1950, où le poids de la preuve des études pathologiques, radiologiques, hémodynamiques et chirurgicales a enterré la légende de l'hépatosplénopathie [19,22-27].

Plus tard Archibald McIndoe « qui a connu la gloire en Grande-Bretagne pendant la seconde guerre mondiale, pour ses innovations en chirurgie plastique et reconstructive » a conclu à partir de ses expériences, que l'hypertension portale est la conséquence d'une obstruction vasculaire dans le foie cirrhotique [28]. L'hypothèse du « forward flow » de Banti a donc été remplacée par l'hypothèse du « back flow » ou phénomène de McIndoe.

McIndoe a également suggéré que l'hypertension portale pourrait être améliorée par l'utilisation d'une fistule porto-cave conçu par le chirurgien, bureaucrate, et d'ingénieur russe, Nicolai Vladimirovich Eck, travaillant à Saint-Pétersbourg, 50 ans plus tôt [29].

Par la suite, Whipple, Rousselot, Blakemore, Sengstaken, et bien d'autres chirurgiens à l'Université Columbia à New York ont été les pionniers à élaborer une approche principalement chirurgicale à la décompression du système porte [30].

III. Epidémiologie

Les causes de l'hypertension portale sont très nombreuses et varient d'un pays à un autre. En Amérique du Sud, aux Antilles et en Egypte, la bilharziose due à *Schistosoma mansoni* en est la cause la plus fréquente [31]. En Inde et en Extrême-Orient (Japon, Chine, péninsule indochinoise), la principale affection responsable de l'HTP est la bilharziose due à *Schistosoma japonicum* [31].

En France, aux Etats-Unis et comme dans le reste du monde occidental, la cirrhose est la première cause d'HTP. Les étiologies les plus fréquentes de cirrhose sont la consommation excessive chronique d'alcool et l'infection chronique par le virus de l'hépatite C [32].

Chez les malades atteints de cirrhose, les complications de l'hypertension portale sont fréquentes et graves. Une hémorragie par rupture de varices œsophagiennes survient chez plus de 30 % d'entre eux et cette proportion représente, en France, 10 000 hémorragies digestives par an [33]. Le pronostic de ces malades dépend en partie de la sévérité de la maladie du foie ; chez les malades de Child-Pugh C, la mortalité est de près de 50 %. Une ascite apparaît chez 30 % des malades atteints de cirrhose et est un facteur de mauvais pronostic puisqu'elle est la conséquence à la fois de l'hypertension portale et de l'insuffisance hépatocellulaire. Lorsqu'elle peut être traitée, l'espérance de vie des malades est de 5 ans environ et elle n'est que de 1 an lorsqu'il s'agit d'une ascite réfractaire ou abondante et tendue [34].

En Tunisie, les étiologies sont dominées par les causes virales dans plus de la moitié des cas, les étiologies auto-immune, génétique et constitutionnelle étaient rapportés dans près de 20 % des cas [35].

Au Maroc, d'après quelques études portant sur la cirrhose et les hémorragies digestives, l'hypertension portale serait responsable de 25 % des hémorragies digestives hautes, l'hépatite virale C est de loin l'étiologie la plus fréquente puisqu'elle est responsable de plus de 60 % des hépatopathies chroniques [36].

IV. Rappel anatomique et histologique

1-Rappel anatomique (Figure 1)

Le foie est vascularisé par l'artère hépatique (25 %) et la veine porte (75 %) [37,38].

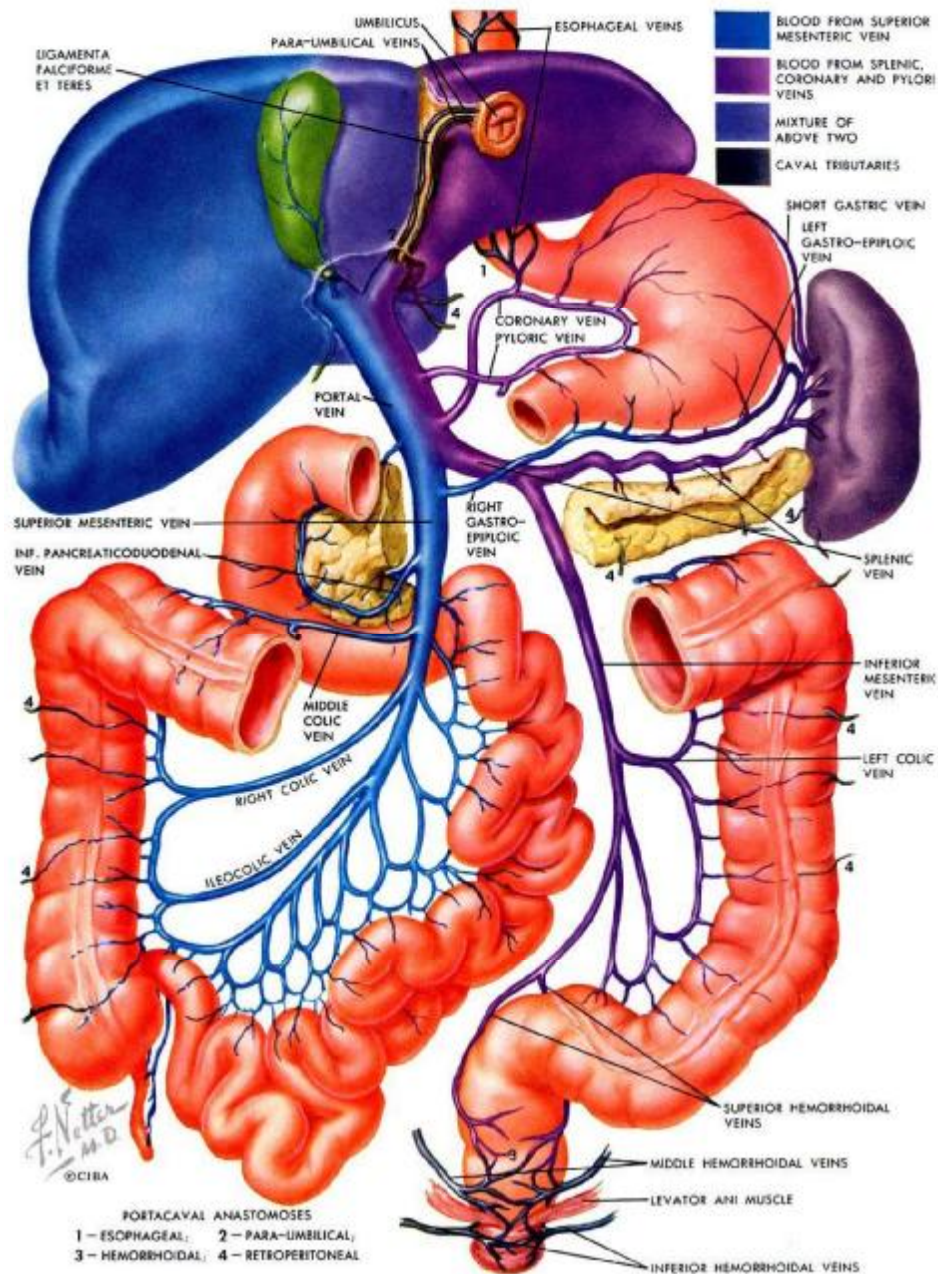


Figure 1. Schéma illustrant le système porte et les anastomoses porto-systémiques [43].

1-1 Système porte

La veine porte est formée du tronc splénomésaraïque, de la veine gastrique gauche et de la veine mésentérique supérieure drainant le sang du duodénum, du grêle et du côlon droit. La veine splénique reçoit les vaisseaux courts gastriques, pancréatiques (tête), et la veine gastroépiploïque gauche. La veine mésentérique inférieure, drainant le sang du côlon gauche et du rectum, rejoint la veine splénique pour former le tronc splénomésaraïque (*Figure 1*).

La veine porte s'approche du hile du foie en compagnie de l'artère hépatique commune. Les branches de division de ces vaisseaux pénètrent dans le foie pour se ramifier davantage. Après avoir traversé le foie, le sang de ces deux sources est repris par les veines hépatiques qui s'ouvrent dans la veine cave inférieure [39].

1-2-Circulation collatérale [39]

Il y a de nombreuses anastomoses entre les affluents du système porte et ceux des veines systémiques. Chez le sujet normal ces anastomoses porto caves sont microscopiques ; mais en cas d'obstacle sur la circulation porte ou dans le foie ils peuvent se dilater et donner lieu à des signes cliniques caractéristiques. Ces anastomoses porto-caves se développent principalement au niveau de quatre régions (*Figure 1*) :

- œsophage et estomac : le sang rejoint le système azygos puis la veine cave supérieure par l'intermédiaire de la veine gastrique gauche, les vaisseaux du cardia et de l'œsophage. Cela explique le développement des varices œsophagiennes ;

- rectum : anastomoses entre la veine porte et la veine cave inférieure via la veine mésentérique inférieure et les veines rectales à l'origine de varices rectales ;
- anastomoses porto-ombilicales : normalement occluse après la ligature du cordon ombilical, la veine ombilicale peut être reperméabilisée en cas d'hypertension portale. La dérivation vers le système cave se fait soit en surface par l'intermédiaire des veines épigastriques superficielles entraînant une circulation veineuse collatérale, soit en profondeur par la veine fémorale et les veines thoraciques internes ;
- anastomoses spléno-rénales : dérivations entre la veine porte et la veine cave inférieure, on distingue :
 - anastomose de Lejars : naissant du réseau intraparenchymateux splénique et se jetant dans la veine rénale gauche ;
 - anastomose de Mariau : reliant directement la portion pédiculaire de la veine splénique à la veine rénale gauche ;
 - tronc gastro-phréno-capsulo-rénal : anastomoses naissant dans la sous-muqueuse de la grosse tubérosité gastrique, puis le sang emprunte la veine inférieure du pilier gauche du diaphragme et rejoint par l'intermédiaire de celle-ci les veines capsulaire moyenne, rénale gauche et cave inférieure.

On décrit également d'autres voies de dérivation accessoires :

- le canal d'Arantius : habituellement remplacé par un ligament (appelé ligament veineux), il peut se reperméabiliser. Ce canal naît de la branche portale gauche et se termine le plus souvent dans la veine hépatique gauche ;
- anastomoses pariétales : diverses et nombreuses, on cite les veines de Retzius (au niveau des accolements pariétaux des divers organes tributaires du système

porte), les veines miscellanées (dues à des adhérences acquises), les veines splénopariétales (au niveau des zones d'accolement de la rate et de la paroi abdominale postérieure).

2-Rappel histologie

2-1-Lobule hépatique

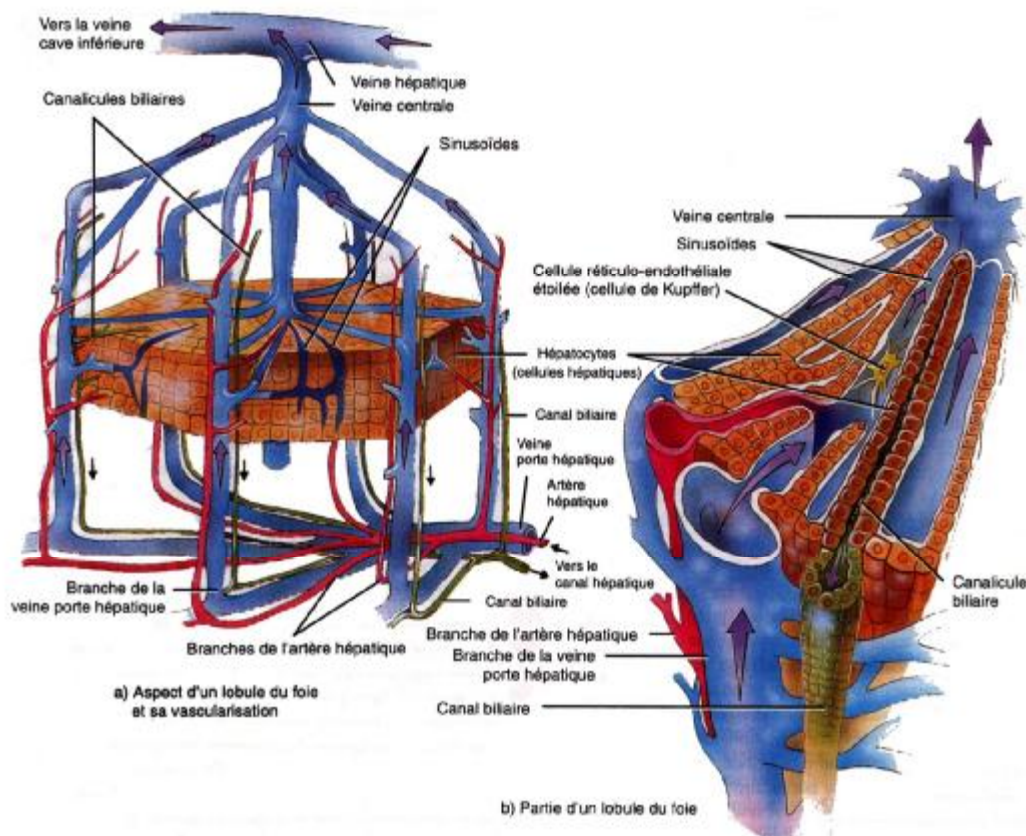


Figure 2. Représentation schématique d'un lobule hépatique [40].

Le lobule hépatique (*Figure 2*) est un polyèdre (pentagonal ou hexagonal). Sur les arêtes du lobule, courent les vaisseaux, artère hépatique et veine porte (deuxième ordre), et le canal biliaire (interlobulaire). L'ensemble constitue, avec le tissu conjonctif environnant, l'espace porte avec sa triade. Chaque veine porte terminale donne à intervalles réguliers, de part et d'autre des faces latérales du polyèdre, les

veines septales. Des veines septales et des branches de la veine porte partent, en direction du parenchyme, constituant les veinules d'apport qui donnent naissance au réseau sinusoïdal. Les veines septales, dépourvues d'enveloppe conjonctive, ne sont pas visibles en microscopie optique [37, 38, 41, 42].

2-2-Hépatocytes

Ce sont des cellules polyédriques de 20 µm de long sur 30 µm de large environ, représentant 80 % de la population cellulaire du foie humain. Elles comportent un noyau rond ou ovalaire central, parfois deux (environ 25 % des hépatocytes sont binucléés). Les mitoses sont rares dans le foie adulte normal et la durée de vie moyenne minimale d'un hépatocyte est de l'ordre de 150 jours. Les hépatocytes sont agencés en travées unicellulaires. Ils sont en contact avec les hépatocytes adjacents de la même travée par leurs membranes latérales, avec le canalicule biliaire par leur membrane canaliculaire, et avec l'espace de Disse par leur membrane sinusoïdale. L'intégrité des trois domaines très spécialisés de la membrane hépatocytaire nécessite la présence de la matrice extracellulaire et de l'environnement microcirculatoire [41, 42, 44, 45, 46].

2-3-Sinusoïdes et cellules sinusoïdales

Les sinusoïdes diffèrent des capillaires habituels : ils sont fenestrés et ne sont pas entourés de membrane basale ; ils sont aussi plus larges et de calibre irrégulier. Tortueux en zone périportale, ils sont plus rectilignes avec un diamètre plus large (de 30 à 40 %) en zone centrolobulaire.

Leur paroi est constituée de quatre types de cellules : cellules endothéliales sinusoïdales, cellules de Kupffer, cellules étoilées du foie et lymphocytes associés du

foie. Ces cellules sinusoidales occupent seulement 6 % du tissu hépatique, mais elles représentent plus du quart des membranes plasmiques totales. Ceci est essentiellement en rapport avec les longs prolongements des cellules endothéliales sinusoidales et des cellules étoilées du foie et à moindre degré, avec les microvillosités des cellules de Kupffer. Cette particularité morphologique est corrélée à un rôle fonctionnel majeur de ces cellules.

Les sinusoides sont séparés des hépatocytes et plus particulièrement de leur membrane sinusoidale par l'espace de Disse, contenant quelques fibres et faisceaux de collagène et autres composants matriciels [41, 47].

2-4-Les cellules des canaux biliaires

La bile est produite par les hépatocytes et est sécrétée dans les canalicules biliaires dont les parois avec microvillosités sont constituées par la membrane plasmique hépatocytaire. La bile se draine vers les espaces portes. A ce niveau, elle se draine dans le canal biliaire dont les cellules sont cubiques puis prismatiques. La jonction entre le canalicule biliaire et le canal biliaire est appelée canal de Hering. C'est dans cette région que se trouveraient les cellules ovales qui jouent un rôle important dans la régénération du parenchyme hépatique [48].

V. Mécanismes-Etiologies de l'HTP

1 - Mécanismes de l'HTP

Selon la localisation de l'obstacle, on distingue les hypertensions portales : supra, intra, et infrahépatiques (Tableau I) [49, 50, 51] :

Le bloc intrahépatique est la cause la plus fréquente de l'HTP par augmentation des résistances vasculaires intrahépatiques. Les causes les plus fréquentes sont la cirrhose et la shistosomiase. D'autres causes plus rares sont la fibrose hépatique congénitale, l'hyperplasie nodulaire régénérative, la transformation nodulaire partielle, la sclérose hépatoportale et l'HTP idiopathique.

Dans le bloc suprahépatique, l'obstacle siège sur les veines hépatiques ou sur la veine cave inférieure en aval de l'oreillette droite. Les causes les plus fréquentes sont le syndrome de Budd-Chiari, le plus souvent lié à un état thrombogène, l'atteinte primitive des veines hépatiques, les états thrombogènes (syndrome myéloprolifératif, hémoglobinurie paroxystique nocturne, anticoagulant lupique, grossesse), l'invasion tumorale endoluminale et les causes indéterminées.

Le bloc infrahépatique est secondaire à l'augmentation des résistances vasculaires dans une veine porte obstruée. Les causes les plus fréquentes sont les états thrombogènes comme le syndrome myéloprolifératif, les déficits en antithrombine III, en protéine C, S, mais aussi les infections, les traumatismes, le bloc intrahépatique, les invasions tumorales endoluminales, les compressions extrinsèques comme les pancréatopathies, adénopathies, les pyléphlébites, et les causes idiopathiques.

Tableau I. *Classification des causes de l'hypertension portale [49].*

Bloc préhépatique	Bloc intrahépatique			Bloc posthépatique
	Présinusoïdal	Sinusoïdal	Postsinusoïdal	
Thrombose de la veine porte ou de la veine splénique	Bilharziose	Cirrhose	Maladie veino-occlusive	Syndrome de Budd-Chiari
Fistule artérioveineuse de la rate	Sarcoïdose	Hyperplasie nodulaire régénérative		Malformation de la veine cave inférieure
Splénomégalie important par maladie hématologique primitive	Fibrose hépatique congénitale	Transformation nodulaire partielle		Péricardite constrictive
		Hypertension portale idiopathique		Insuffisance cardiaque droite

2-Les principales étiologies de l'HTP (Figure 3)

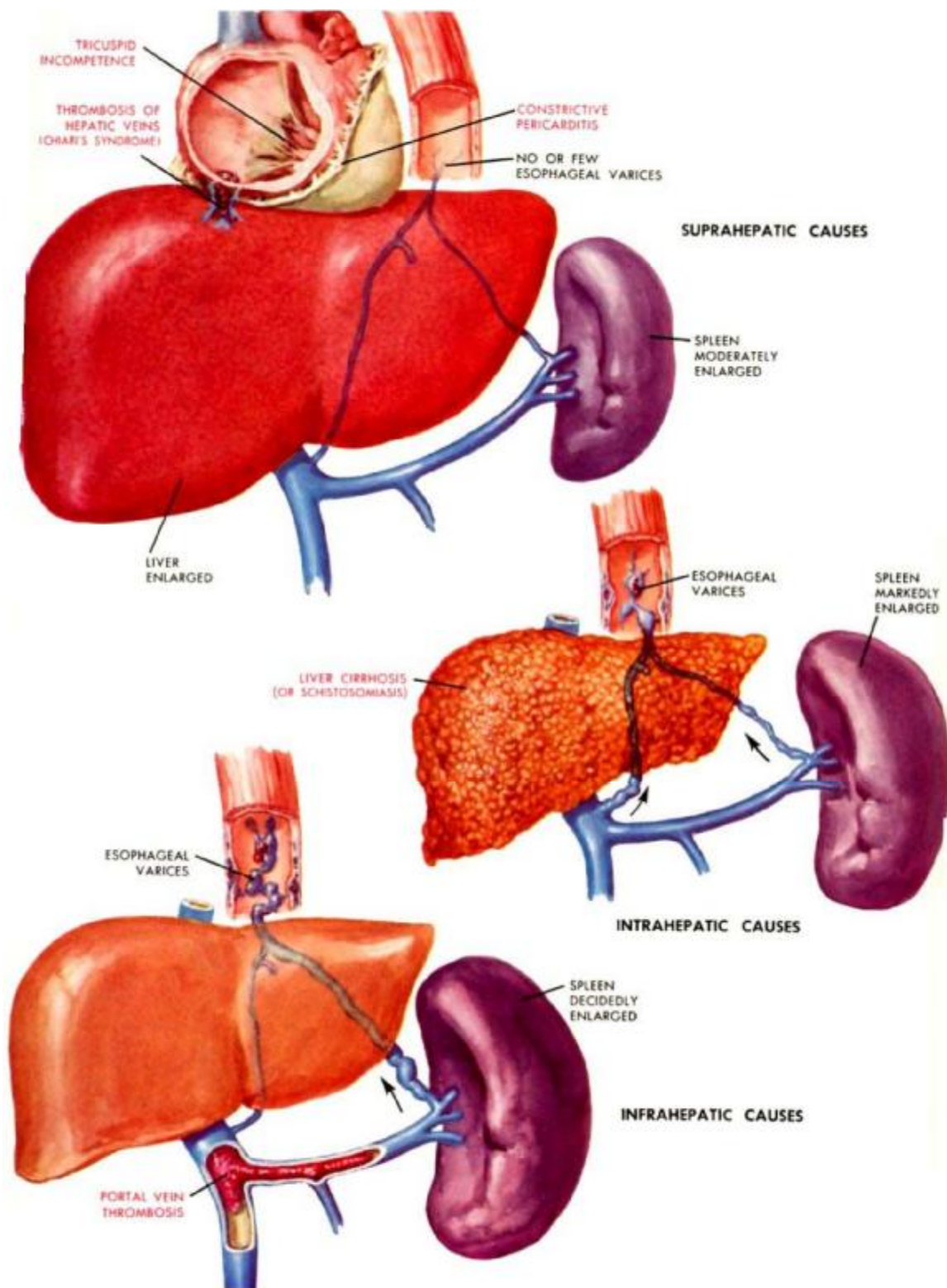


Figure 3. Schéma illustrant les principales étiologies de l'hypertension portale [43].

2-1-Cirrhose

La cirrhose, stade évolué de la fibrose hépatique, est la conséquence de toute maladie chronique du foie (Tableau II). Ses causes les plus fréquentes sont l'alcoolisme et les infections virales. La progression de la cirrhose entraîne une insuffisance hépatique responsable des signes cliniques (hépatomégalie à bord inférieur tranchant, angiomes stellaires, érythrose palmaire, ictère, hippocratisme digital, ongles blancs, astérixis, foetor hépatique, hypogonadisme, gynécomastie) et de la perturbation des tests biologiques (Diminution du TP avec diminution du facteur V, bloc β - γ , hyperbilirubénémie type mixte). Les examens morphologiques objectivent souvent un foie dysmorphique, à contours irréguliers et à échostructure hétérogène. Les principales complications cliniques sont l'ascite, les hémorragies digestives, l'encéphalopathie et, de plus en plus, le carcinome hépatocellulaire. Les examens biologiques les plus utiles sont la numération des plaquettes, le taux de prothrombine, l'albumine et la bilirubine. Pour faire le diagnostic de cirrhose, l'examen histologique du foie obtenu par ponction-biopsie reste l'examen de référence, mais c'est un geste invasif, non dénué de risques avec certaines limites. De nombreux marqueurs sériques de fibrose ont été proposés comme alternative non invasive. Pour établir le diagnostic de cirrhose, l'acide hyaluronique est le plus intéressant des composants issus de la matrice extracellulaire et le Fibrotest®, score combinant plusieurs marqueurs usuels peut être recommandé chez les patients atteints d'hépatite chronique C. Dans cette dernière affection le Fibroscan® à une très bonne valeur diagnostique de la cirrhose surtout s'il est associé au Fibrotest®.

La classification de Child-Pugh associant des critères cliniques à des tests biologiques est très utilisée pour évaluer la sévérité de la cirrhose et en estimer le pronostic. Les

tests quantitatifs qui évaluent la masse fonctionnelle du foie participent à la surveillance biologique et à poser l'indication de la transplantation hépatique, seul traitement possible de la cirrhose en phase terminale [52].

Tableau II. *Etiologies des cirrhoses (liste non exhaustive) [53].*

Alcool
Infections
• Hépatite B, C, D • Bilharziose • Toxoplasmose • Syphilis congénitale • Maladies auto-immune • Hépatite auto-immune • Cirrhoses biliaires primitives • Cholangite auto-immune • Maladie de Wegener
Médicaments
• Métoprolole • Amiodarone • Dantrolène • Methyldopa
Toxiques
• Arsenic • Tétrachlorure de carbone • Mycotoxines
Maladies choléstatiques
• Syndrome d'Aagenaes • Syndrome de Byler • Maladie de Caroli • Atrésie des voies biliaires • Sténoses des voies biliaires
Congestion veineuse
• Syndrome de Budd-Chiari • Péricardite constrictive • Insuffisance cardiaque droite
Maladies métaboliques
• Déficit en α_1-antitrypsine • Maladie de Wilson • Maladie de Gaucher • Nieman-Pick • Glycogenoses
Cirrhose cryptogénique

2-2-Hypertension portale intrahépatique non cirrhotique

L'hypertension portale intrahépatique non cirrhotique est définie par une hypertension portale en l'absence d'obstacle sur la veine porte et les veines hépatiques et de cirrhose à l'examen histologique hépatique. Elle est associée à différentes affections (Tableau III) ayant en commun une atteinte de la microcirculation entraînant une hétérogénéité de perfusion hépatique. L'hypertension portale par bloc intrahépatique non cirrhotique est le plus souvent asymptomatique. L'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes est le mode de révélation clinique le plus fréquent. L'insuffisance hépatocellulaire est exceptionnelle mais peut être observée lorsqu'il existe une maladie hépatique active associée (hépatite alcoolique et fibrose périsinusoïdale...) ou une affection sévère surajoutée (infection, insuffisance rénale...). L'évolution vers l'insuffisance hépatique terminale faisant poser l'indication d'une transplantation hépatique est possible mais très rare [54].

Tableau III. *Maladies associées à l'hypertension portale non cirrhotique [55].*

Maladies infectieuses	Maladies de système	Les maladies congénitales	Maladies secondaires à la prise de toxiques	Maladies tumorales et hématologiques	Autres maladies
Bilharziose	Sarcoïdose	Fibrose hépatique congénitale	Maladie alcoolique non cirrhotique	Infiltration des sinusoides hépatiques par des cellules tumorales malignes	Transplantation hépatique
Sida	Cirrhose biliaire primitive	Hémochromatose	Intoxication par la vitamine A	Mastocytose	Obstruction chronique des voies biliaires
Hépatites aiguës	Amylose		Conditionnement avant greffe de moelle osseuse	Syndromes myéloprolifératifs	Stéatose microvésiculaire de la grossesse
	Hépatite chronique active		Irradiation	Maladies prothrombotiques	
			Alcaloïdes de la pyrrolizidine		

La bilharziose hépatique est secondaire à l'infection par *Schistosoma mansoni*. C'est la première cause d'hypertension portale dans le monde. Les vers adultes résident dans les veinules du système mésentérique et pondent de très nombreux œufs, qui se bloquent dans les veinules portes. Le tissu de l'hôte réagit en formant des granulomes. Cette lésion est essentielle au développement de la réaction cellulaire immunologique et à la formation de la fibrose. Moins de 10 % des sujets infectés par *Schistosoma mansoni* développe une fibrose hépatique sévère [56]. Les lésions dépendent probablement du mode d'infection (unique ou multiple) [57] et de facteurs génétiques conditionnant la réponse immunologique [58]. Les œufs ne sont jamais les seuls responsables de l'occlusion des veinules portes. Les granulomes au stade précoce [59, 60] puis la fibrose au stade tardif conduisent à l'hypertension portale [61, 62]. La fibrose est concentrique périvasculaire « en tuyau de pipe » créant un bloc présinusoïdal avec un gradient de pression hépatique normal. La complication la plus fréquente de la bilharziose hépatique est l'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes. La fonction hépatique est généralement normale. Lorsqu'apparaît une insuffisance hépatocellulaire, une infection par les virus des hépatites B ou C est souvent présente [63].

2-3-Thrombose de la veine porte

La thrombose portale est caractérisée par un thrombus d'apparition récente ou ancienne. La prévalence des formes primitives (non liées à une cirrhose ou une tumeur) est probablement comprise entre 1 et 9/100 000. Elle peut se manifester à tout âge.

Une thrombose de la veine porte est considérée comme aigue lorsque les symptômes développés par le patient remontent à moins de 60 jours, et qu'il n'y a aucun signe clinique, radiologique ou endoscopique d'HTP [64].

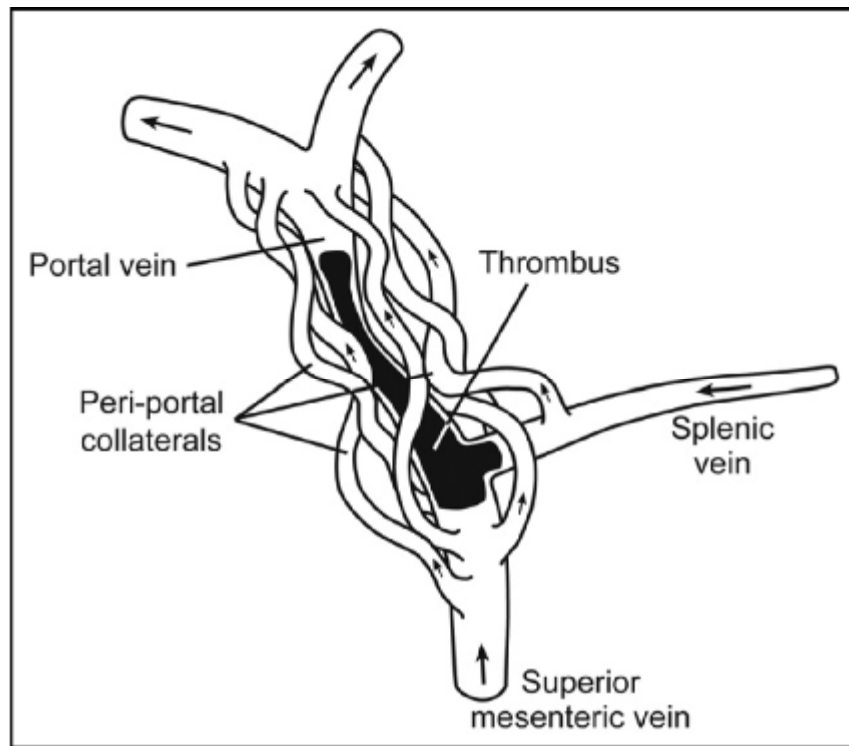


Figure 4. Illustration de la circulation veineuse collatérale hépatopète autour de la veine porte thrombosée formant le « cavernome porte » [64].

La thrombose chronique de la veine porte implique la formation d'une circulation veineuse collatérale toute autour de la veine porte thrombosée « cavernome porte », permettant au sang de passer de sa partie proximale à sa partie distale [64].

La thrombose aiguë (récente) peut être asymptomatique, ou se manifester par des douleurs abdominales, une fièvre, un syndrome d'ischémie intestinale (iléus, rectorragies, ascite) et, parfois, une nécrose intestinale en cas de traitement tardif. Celle-ci se manifeste par une péritonite et une défaillance multiviscérale. La thrombose ancienne prend l'aspect d'un cavernome, associé à une hypertension portale. Il peut

être découvert fortuitement par un hypersplénisme ou des varices digestives. L'hémorragie par rupture de varice est la principale complication. La cholangiopathie portale (due à la compression biliaire par le cavernome), est rarement responsable de calculs ou de cholestase. Les causes les plus fréquentes de thrombose portale sont, chez l'adulte, la cirrhose avancée et les tumeurs malignes et, chez l'enfant, une omphalite néonatale ou une canulation de la veine ombilicale néonatale. En l'absence de tumeur et de cirrhose avancée, la cause de la thrombose peut être, un foyer inflammatoire intra-abdominal ou un état prothrombotique général : syndrome myéloprolifératif (25 %), mutation G20210A du gène du facteur 2 (10 %), syndrome des antiphospholipides, déficit en antithrombine, en protéine C, ou en protéine S, facteur V de Leiden. Plusieurs causes sont généralement associées. Bien que certaines causes soient héréditaires, la thrombose portale n'est pas transmissible. Le diagnostic de thrombose portale récente ou de cavernome portal est facile à établir par les examens d'imagerie non-invasive : échographie-Doppler et tomodensitométrie. La recherche des causes locales et générales est indispensable. Le diagnostic différentiel comprend, au stade aigu, toutes les causes de douleurs abdominales, avec ou sans fièvre et au stade chronique et toutes les causes d'hypertension portale sans insuffisance hépatique [65].

2-4-Syndrome de Budd-Chiari

Le syndrome de Budd-Chiari (SBC) est une hépatopathie due à l'obstruction des voies de drainage veineux du foie : veines hépatiques ou segment terminal de la veine cave inférieure. La prévalence est mal estimée, de l'ordre de 1/50000 à 1/100000. Cette obstruction détermine une congestion et une nécrose ischémique du foie dont l'intensité varie en fonction de la vitesse et du degré d'obstruction veineuse. Cette obstruction est généralement due à une thrombose (SBC primitif). Avec le temps,

le thrombus se réorganise en tissu fibreux entraînant soit un rétrécissement localisé de la veine thrombosée, soit une oblitération diffuse la transformant en un cordon fibreux. Les sténoses localisées peuvent prendre l'aspect d'une membrane. Les SBC secondaires résultent de l'invasion de la lumière par une tumeur, ou de la compression par une lésion expansive. Les principales manifestations du SBC sont une ascite souvent massive et réfractaire ayant une concentration élevée en protéines en raison de la haute perméabilité des parois sinusoïdales mais souvent inférieure à 25 g/l, entraînant dénutrition et insuffisance rénale ; des hémorragies digestives dues à l'hypertension portale ; une insuffisance hépatique (avec ses conséquences d'encéphalopathie et d'infections sévères). Toutefois, il existe aussi des formes asymptomatiques. Le SBC primitif est habituellement associé à une combinaison de plusieurs facteurs favorisant les thromboses veineuses, d'où sa rareté (syndromes myéloprolifératifs primitifs, présents dans 50 % des cas et se manifestant sous une forme fruste ou atypique mais reconnus par la mise en évidence de la mutation du gène JAK2), le facteur V Leiden, le déficit en protéine C, les syndrome des antiphospholipides, la prise de contraceptifs œstroprogestatifs, la maladie de Behcet, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, et les colites inflammatoires. Le diagnostic peut être fait dans la majorité des cas par des moyens non invasifs de visualisation des veines hépatiques et de la veine cave inférieure (échographie-Doppler, tomодensitométrie et imagerie par résonance magnétique. La veinographie hépatique ou la cavographie, et la ponction biopsie hépatique ne sont habituellement pas nécessaires. L'évolution spontanée du syndrome de Budd-Chiari est extrêmement grave (moins de 10 % de survie sans traitement au-delà de 3 ans). Actuellement, lorsque le diagnostic est fait sans délai et les traitements appropriés rapidement mis en œuvre, la survie est de l'ordre de 90 % à 5 ans [66].

VI. Physiopathologie de l'HTP et de ses complications

1 - L'hypertension portale au cours de la cirrhose (Figure 5)

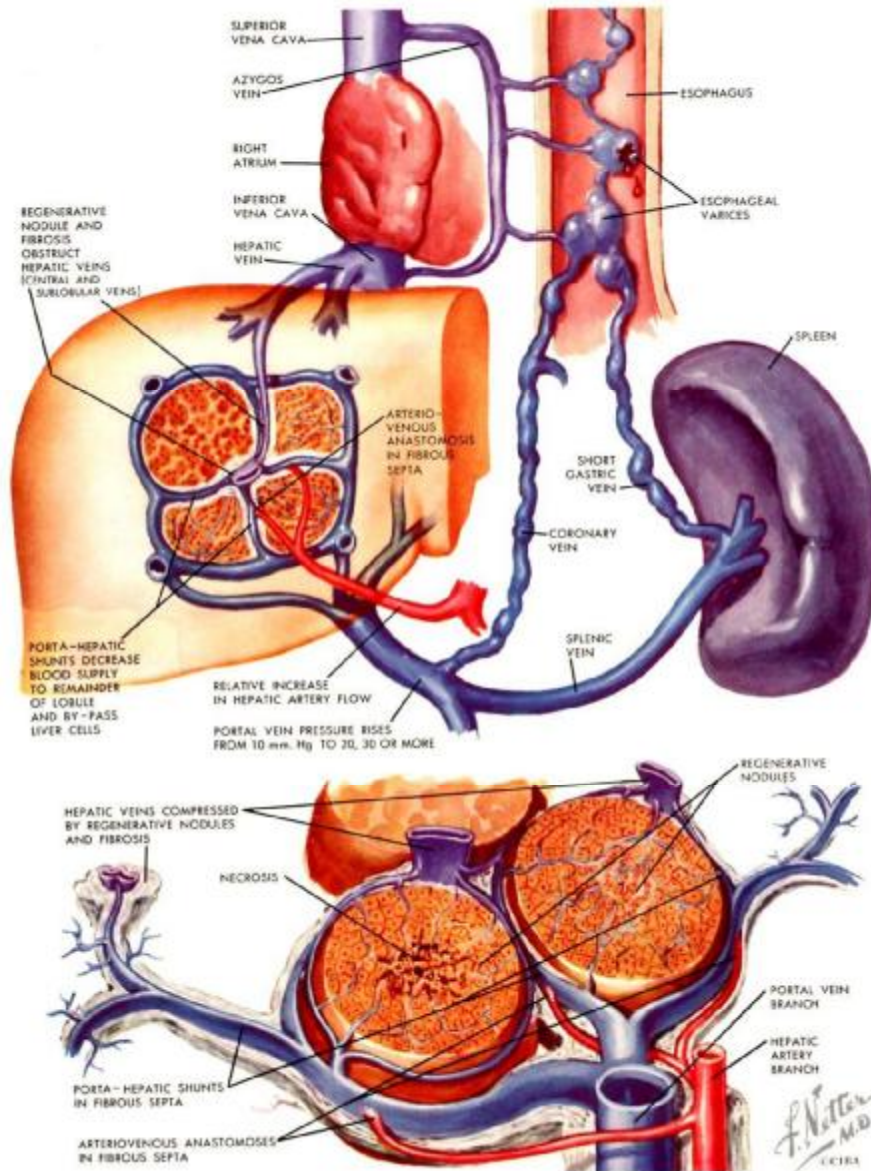


Figure 5. Physiopathologie de l'hypertension portale. Au cours de la cirrhose, l'hypertension portale résulte de la combinaison d'une augmentation des résistances intrahépatiques et du débit sanguin portal (ou splanchnique). L'augmentation des résistances intrahépatiques aboutit à une augmentation de la pression sinusoidale et de la pression porte. Par ailleurs, la cirrhose est caractérisée par une vasodilatation artérielle splanchnique et systémique. La vasodilatation artérielle splanchnique conduit à l'augmentation du débit sanguin portal et, par ce biais, aggrave l'hypertension portale. L'augmentation du gradient de pression portal conduit à la formation de veines collatérales portosystémiques. Les varices œsogastriques représentent les collatérales les plus importantes cliniquement en raison du risque élevé d'hémorragie [43, 69].

1-1-Définition

L'hypertension portale est définie par une pression dans le territoire porte supérieure à 10 mmHg ou un gradient de pression entre la veine porte et la veine cave inférieure supérieur à 5 mmHg.

Trois paramètres essentiels caractérisent un système circulatoire, et selon la loi d'Ohm :

$$\Delta P = Q.R$$

Le gradient de pression ΔP dépend donc de la résistance vasculaire R et du débit sanguin Q dans le territoire porte. En cas d'hypertension portale, la résistance vasculaire est la somme de la résistance intrahépatique et de la résistance dans la circulation collatérale, de même le débit du territoire veineux portal est la somme du débit sanguin dans la veine porte et du débit sanguin dans la circulation collatérale [39].

1-2-Augmentation de la résistance vasculaire intrahépatique

L'augmentation de la résistance vasculaire hépatique dans la cirrhose dépend d'une diminution de l'espace vasculaire hépatique, c'est-à-dire de l'espace sinusoïdal. Cette diminution doit être suffisamment importante (plus de la moitié) pour augmenter la pression porte. Cela a été démontré in vitro et in vivo après hépatectomie partielle chez le rat [67]. Ces diminutions du volume sinusoïdal dépendent des remaniements de l'architecture hépatique et du développement de la fibrose extensive et mutilante (*Figure 6*).

Plus récemment, il a été montré que les cellules étoilées du foie pouvaient se transformer en myofibroblastes dans le foie cirrhotique [68] et donc être similaires à des cellules vasculaires musculaires. Ces cellules contractiles, situées dans les sinusoides, ont des récepteurs membranaires aux vasoconstricteurs et aux vasodilatateurs et peuvent donc moduler la résistance vasculaire hépatique (*Figure 6*).

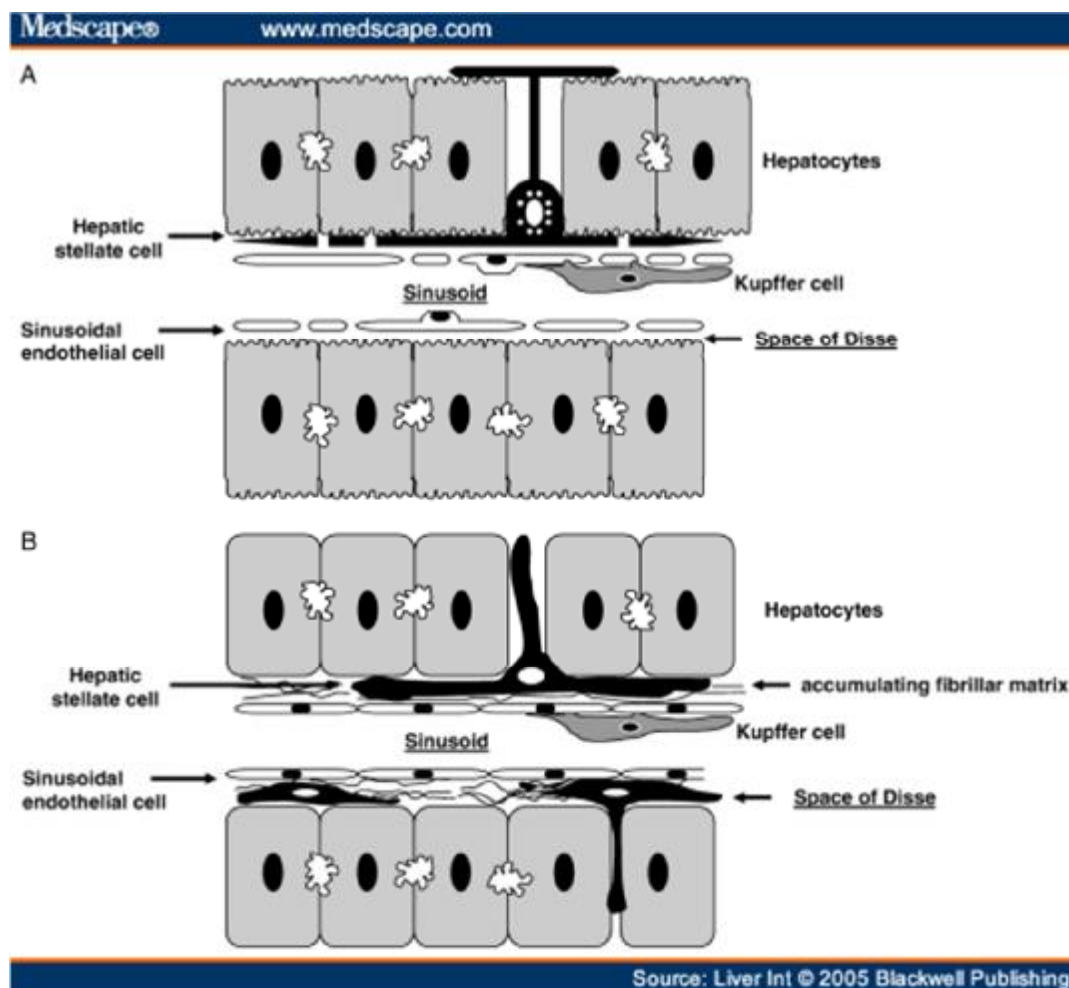


Figure 6. (A) Architecture sinusoidale normale, (B) Architecture sinusoidale au cours de la cirrhose montrant une prolifération des cellules étoilées et réduction de l'espace de Disse [69].

L'élément commun à toutes ces modifications est la réduction du volume du lit vasculaire, or la résistance vasculaire est selon la loi de Poiseuille inversement proportionnelle à la puissance quatre du rayon du vaisseau :

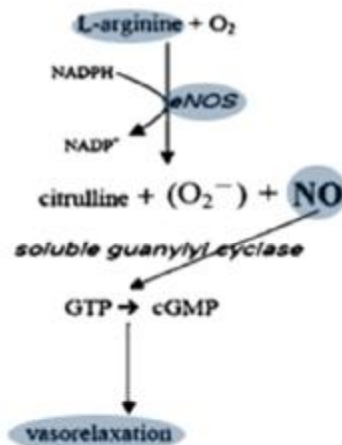
$$R = (8.\eta.L)/(\pi.r^4)$$

(η : coefficient de viscosité, L : longueur du vaisseau, r : rayon du vaisseau)

Donc une légère diminution du rayon du vaisseau entraîne une augmentation importante de la résistance, et par conséquent de la pression veineuse porte.

Après le développement de la circulation collatérale, la résistance au niveau de ces vaisseaux intervient également dans la pathogénie de l'hypertension portale. Et toujours selon la loi de Poiseuille, cette résistance est d'autant plus importante que ses vaisseaux sont longs.

Par ailleurs, il a été montré que dans les cellules endothéliales du foie cirrhotique, il existe une diminution de l'activité de monoxyde d'azote synthase (NOS) et donc une hypoproduction de monoxyde d'azote (NO), un puissant vasodilatateur (*Figure 7*), et une hyperproduction d'endothéline, un puissant vasoconstricteur. Cela explique en partie l'augmentation du tonus vasculaire sinusoïdal et donc la résistance vasculaire hépatique [70].



Source: Liver Int © 2005 Blackwell Publishing

Figure 7. Schéma illustrant le rôle de la NOSe, un catalyseur indispensable à la synthèse du monoxyde d'azote qui est responsable de la vasodilatation splanchnique [69].

1-3-Augmentation du débit sanguin dans le territoire porte

Plusieurs facteurs physiques contribuent à l'augmentation du débit sanguin dans le territoire porte. Cette augmentation dépend en partie du débit dans la circulation collatérale portocave et il existe une corrélation entre le débit porte et le débit cardiaque [71]. Des facteurs humoraux jouent également un rôle car des concentrations plasmatiques élevées de substances vasodilatrices, comme le glucagon, les facteurs natriurétiques, le VIP et la substance P, ont été observées en cas de cirrhose [72]. De même, l'hyperactivité sympathique et adrénergique, présente en cas de cirrhose, peut expliquer en partie les altérations circulatoires en cas d'hypertension portale associée à une altération hépatique [73].

Les principales substances vasodilatrices sont le NO, les prostacyclines, l'adrénomédulline et les cannabinoïdes. Plusieurs études ont montré qu'il existait une hyperproduction de NO, au cours de la cirrhose. Par exemple, le NO exhalé des

malades atteints de cirrhose est plus important que chez des contrôles [74]. Si la production de NO est bloquée par un inhibiteur de NOS chez des rats cirrhotiques, la vasodilatation artérielle et le syndrome hyperkinétique disparaissent [75].

Plusieurs études ont montré le rôle respectif des différentes isoformes de NOS. Deux NOS artérielles sont impliquées : la NOSe et la NOS inducible (NOSi). La première est constitutive et exprimée dans les cellules endothéliales et la seconde est inducible dans les cellules vasculaires musculaires lisses [76]. Vallance et Moncada ont suggéré qu'au cours de la cirrhose, les endotoxines ou les cytokines pourraient induire la synthèse de la NOSi dans différents territoires vasculaires [77]. Le NO serait alors produit en grande quantité dans ces territoires et, dans chacun de ceux ci, une vasodilatation (ainsi que l'augmentation de débit qui en résulte) se produirait. L'hypercinésie circulatoire systémique résulterait de la somme des effets hémodynamiques régionaux dus à l'hyperproduction de NO [78].

1 - 4 - Balances NO/Endothéline au cours de la cirrhose

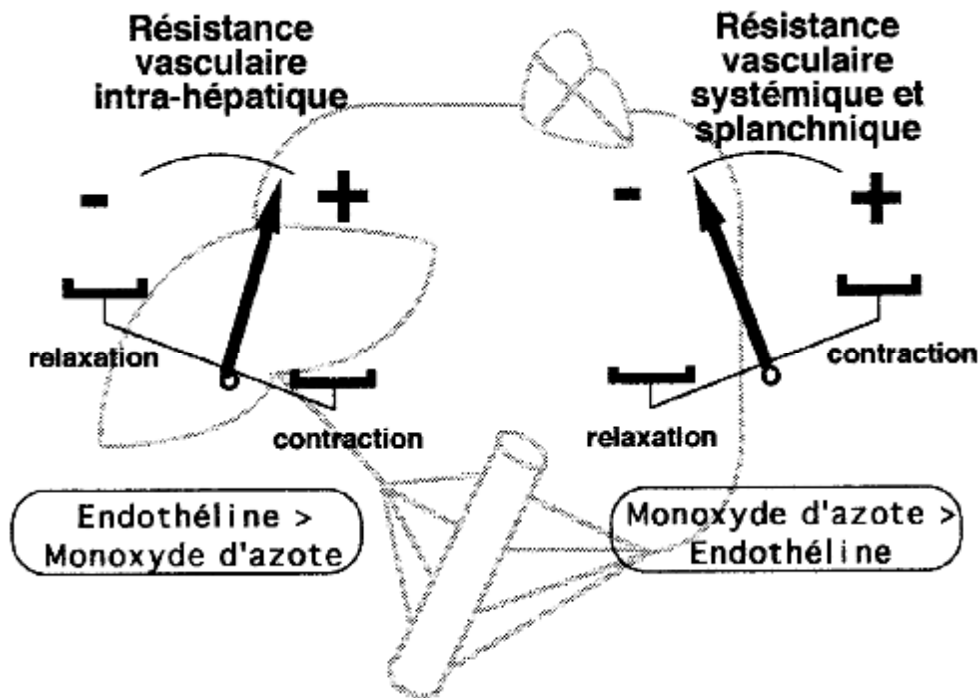


Figure 8. Représentation schématique de l'hypothèse du développement au cours de la cirrhose d'une double balance entre la diminution des résistances vasculaires artérielles et l'augmentation des résistances vasculaires intra-hépatiques [79].

D'après ces faits expérimentaux, il semble exister au niveau de la circulation intra-hépatique en cas de cirrhose un déséquilibre entre une vasoconstriction dépendante de l'endothéline et un défaut des mécanismes de vasodilatation dépendante du NO. En revanche, au niveau artériel périphérique, notamment splanchnique, un déséquilibre inverse est observé (Figure 8). Comme nous l'avons vu ci-dessus, il existe une hyperproduction de NO responsable d'une vasodilatation artérielle. Cette vasodilatation qui survient malgré une concentration plasmatique élevée d'endothéline-1 est associée à une résistance à la vasoconstriction artérielle dépendante de l'endothéline qui a été démontrée expérimentalement [79].

1-5-Mécanisme de formation et rupture des varices

Plusieurs données disponibles indiquent que le facteur le plus important qui contribue à la formation des circulations collatérales porto-systémiques est la dilatation des canaux embryonnaires préexistants [80], même si un processus d'angiogenèse active pourrait y contribuer par l'intermédiaire de plusieurs facteurs notamment le VEGF, NO, les récepteurs VEGF type II, et PDGF [81, 82]. En cas d'hypertension portale, il existe une décompression naturelle de la veine porte par la dérivation du flux sanguin porte (jusqu'au 90 %) par le biais des circulations collatérales. Un lieu commun pour ces dérivations est la jonction gastro-œsophagienne où ils se localisent dans une partie immédiatement sous-jacente à la muqueuse se présentant ainsi sous forme de varices gastriques ou œsophagiennes.

Pendant de nombreuses années, on pensait que les saignements des varices sont favorisés par les traumatismes mécaniques (ingestion d'aliments solides) ou par des érosions externes de leurs parois fines (reflux gastro-œsophagien). Toutefois, il n'existe aucune preuve pour étayer ce point de vue car il n'y a pas de lien prouvé entre l'alimentation, le reflux ou l'œsophagite et le saignement [83, 84]. Pour cette raison, la plupart des auteurs à l'heure actuelle acceptent « la théorie explosive » selon laquelle le principal facteur en cause est l'augmentation de la tension pariétale de varice. Si cette tension de la paroi est supérieure à la limite élastique du vaisseau, la rupture de varice se produit.

La tension pariétale (force dirigée vers l'intérieur exercée par la paroi de varice contre la distension progressive) peut être définie selon la loi de Laplace modifiée par Frank [85], par l'équation :

$$T = (P_{\text{varice}} - P_{\text{lumière œsophagienne}}) \times (\text{Rayon de la varice}) / (\text{Epaisseur de la paroi})$$

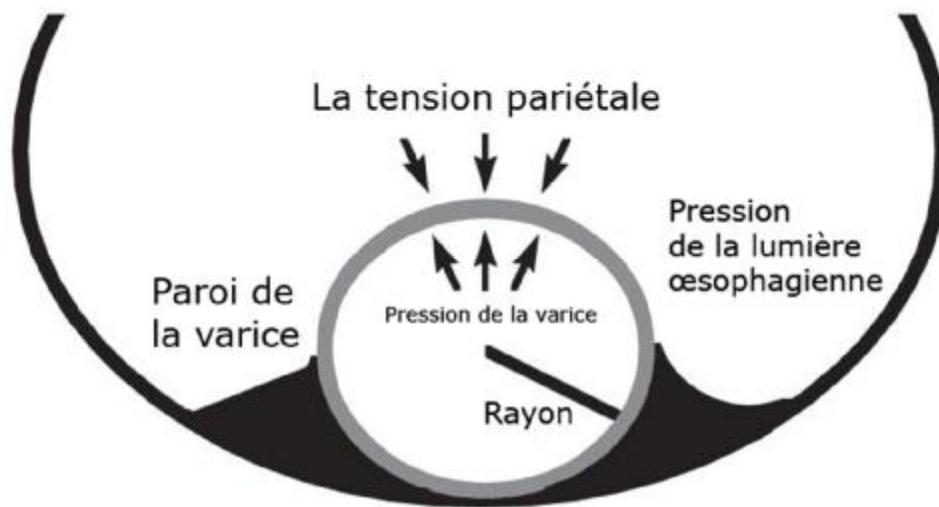


Figure 9. Schéma illustrant les différents facteurs impliqués dans la physiopathologie de la rupture des varices œsophagiennes [86].

Ainsi, les trois facteurs qui interviennent dans la rupture d'une varice sont la pression, la taille et l'épaisseur de la paroi de la varice (Figure 9). La pression est le facteur le plus important car elle fournit la force motrice nécessaire pour la dilatation des varices, et comme les varices se dilatent, leurs parois deviennent plus fines, ce qui contribue également à accroître la tension pariétale.

La pression des varices est fonction de la pression portale (Figure 10). En effet, de nombreuses études ont montré que l'hémorragie variqueuse ne se produit que si le GPVH atteint une valeur seuil de 12 mmHg [87, 88, 89]. Inversement, si le GPVH est sensiblement réduit (de plus de 20 % ou à moins de 12 mmHg), il y a une réduction marquée du risque d'hémorragie, une augmentation significative du taux de survie et une diminution significative de la taille des varices, qui peuvent même disparaître [90,91].

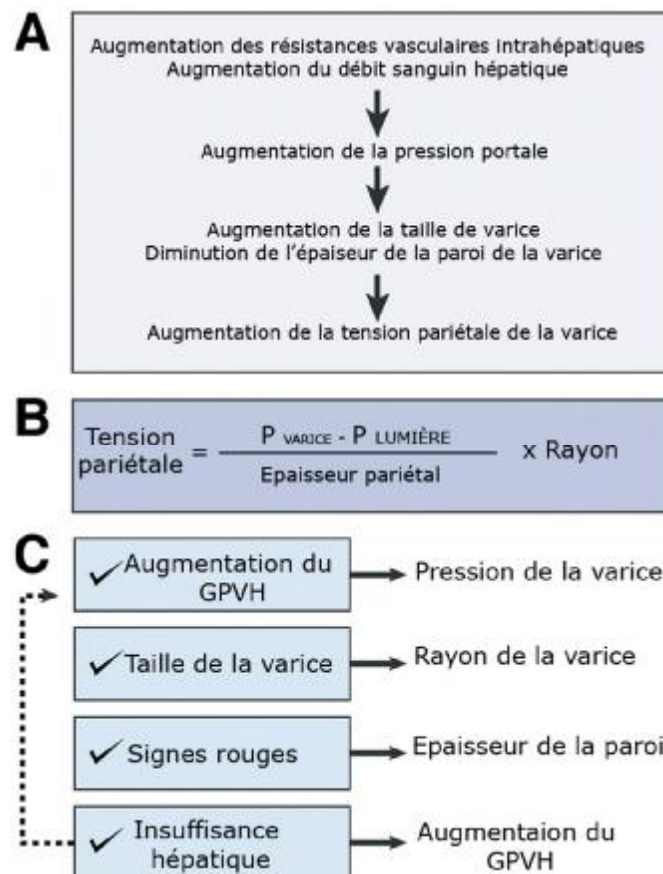


Figure 10. Physiopathologie de la rupture des varices œsophagiennes [92].

La notion de la tension pariétale explique aussi la raison pour laquelle les varices œsophagiennes sont plus prédisposées à saigner que d'autres collatéraux, soit dans le thorax (comme les veines périœsophagiennes), soit dans l'intestin ou dans d'autres organes abdominaux (les varices ectopiques), puisque la pression transmurale des varices au niveau de l'œsophage est beaucoup plus élevée que dans d'autres endroits, en raison de la pression négative de la lumière œsophagienne durant l'inspiration. En outre, les varices œsophagiennes manquent un tissu de soutien externe, ce qui diminue la limite élastique du vaisseau [93].

Néanmoins, d'après les données récentes de la littérature, il semble peu satisfaisant d'expliquer la rupture de varice par la seule théorie mécanique mettant en cause la pression portale, la taille et la tension pariétale des varices. En effet, le gradient de

pression sus-hépatique et la pression portale peuvent augmenter jusqu'à 33 % après un repas [94, 95] et, malgré ces importantes variations physiologiques quotidiennes, l'incidence des ruptures de varices reste relativement faible chez les malades cirrhotiques. Par ailleurs, la rupture des varices chez les malades dont l'hypertension portale (HTP) est liée à une thrombose porte sont moins fréquentes que chez les malades cirrhotiques [96]. Il semble donc que certains facteurs associés à la rupture de varice n'aient pas encore été clairement identifiés. Récemment, plusieurs travaux ont suggéré que l'infection bactérienne serait un événement critique pouvant initier la rupture de varice. En effet, plusieurs éléments suggèrent un lien étroit entre l'infection bactérienne et la rupture de varice. D'une part, l'incidence des infections bactériennes chez les malades cirrhotiques hospitalisés pour une rupture de varice est élevée : de 22 % à la 48^{ème} heure, elle atteint 35 à 66 % à la deuxième semaine d'hospitalisation [97, 98, 99-104]. D'autre part, les infections bactériennes nosocomiales sont plus fréquentes chez les malades cirrhotiques hospitalisés pour hémorragie digestive (29 %) que chez ceux admis pour encéphalopathie (14 %), ascite (9 %) ou pour toute autre cause (8 %) [105]. Enfin, l'incidence des hémorragies digestives est significativement plus élevée chez les malades cirrhotiques infectés que chez les non-infectés (8 % vs 2 %) [106]. Dans ce dernier travail, l'infection bactérienne était un facteur prédictif indépendant d'hémorragie digestive.

Récemment, Goulis et al. [107] ont émis l'hypothèse que l'infection bactérienne pouvait provoquer une rupture de varice. La libération massive d'endotoxines dans la circulation systémique au cours d'une infection bactérienne chez le malade cirrhotique provoquerait, d'une part, une majoration aiguë de la pression portale et des troubles hémodynamiques, et, d'autre part, une aggravation des troubles de la coagulation. La

combinaison de ces deux phénomènes constituerait ainsi l'événement déclenchant la rupture de varice chez le malade cirrhotique avec de larges varices [108].

2 - Mécanisme de formation de l'ascite et ses complications

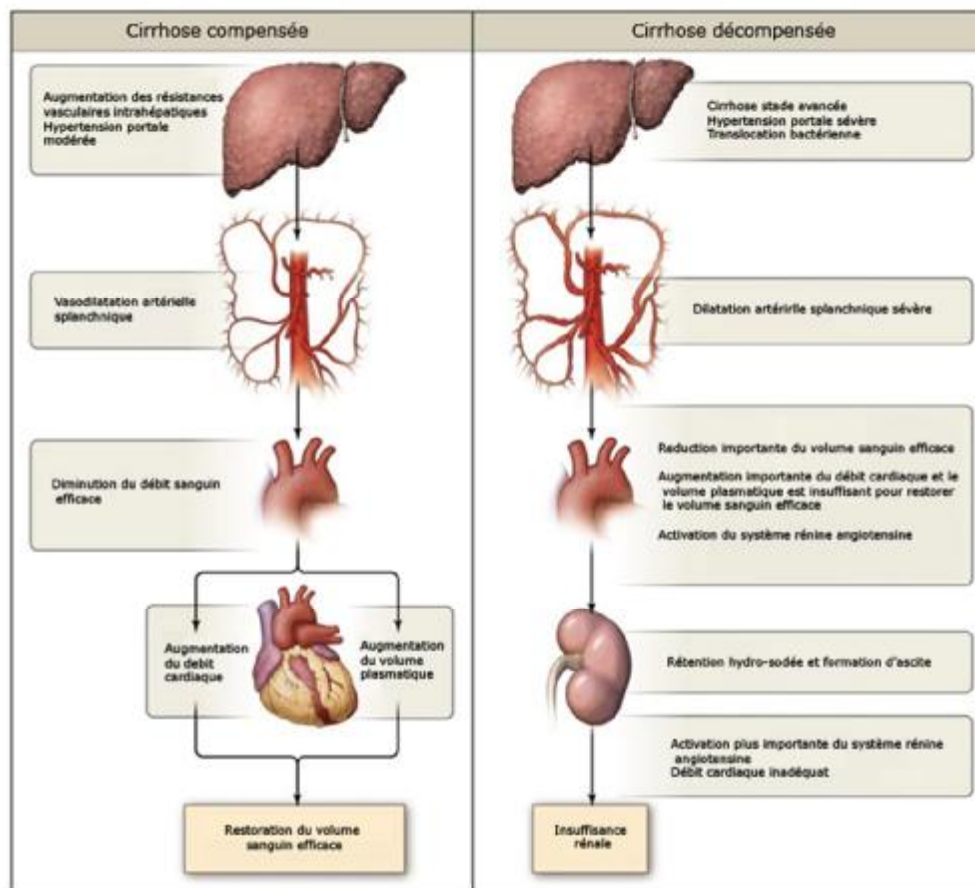


Figure 11. Physiopathologie des anomalies circulatoires et l'insuffisance rénale en cas de cirrhose [109].

Parallèlement au développement de l'hypertension portale, la production locale, dans la paroi des artéioles splanchiques, de substances vasorelaxantes telles que le monoxyde d'azote (NO) est fortement stimulée [110, 111] conduit à une vasodilatation artérielle splanchique (Figure 11), qui est d'abord modérée [112]. Il en résulte une augmentation du débit artériel entrant dans le territoire porte (Figure 11). Lorsque la

maladie du foie s'aggrave, la vasodilatation splanchnique s'accroît et une hypercinésie circulatoire systémique se développe, caractérisée par un débit cardiaque élevé et une résistance vasculaire systémique abaissée (Figure 11) [109, 112, 113]. Il faut noter que la diminution du tonus artériel splanchnique joue un rôle crucial dans le développement de la vasodilatation systémique [112]. Les conséquences de la vasodilatation systémique sont une diminution du volume artériel efficace et de la pression artérielle [118]. L'hypotension artérielle entraîne une activation des barorécepteurs artériels, la stimulation réflexe des systèmes rénine-angiotensine aldostérone et nerveux sympathique, une rétention rénale hydrosodée (dans les tubules proximaux et distaux) et la formation d'ascite (Figure 12) [109, 114, 115]. S'y associe une stimulation réflexe de la sécrétion hypophysaire de la vasopressine ; cette hormone est livrée aux tubes collecteurs rénaux où elle active ses récepteurs V2 pour causer ainsi une rétention d'eau libre (Figure 12) [116,117]. La rétention d'eau libre est également liée en partie à la diminution de la capacité du néphron à diluer l'urine qui quitte le tubule distal ; cette diminution étant due à la réabsorption hydrosodée très augmentée dans les secteurs proximaux des tubules rénaux [114] entraînant une hyponatrémie hypotonique de dilution (Figure 12).

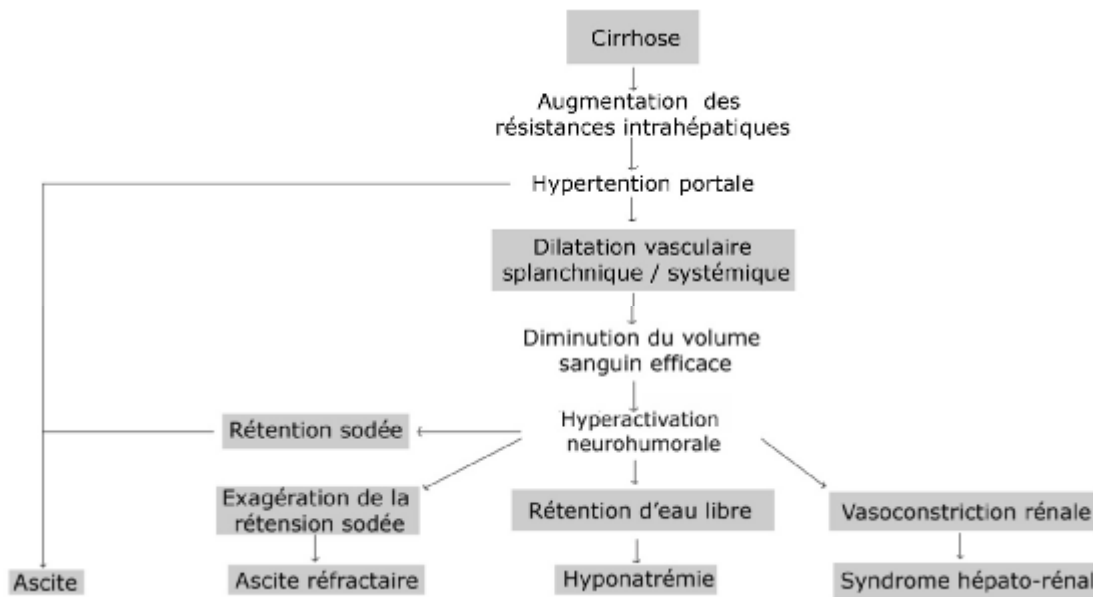


Figure 12. Physiopathologie de l'ascite, l'hyponatrémie et le syndrome hépatorénale au cours de la cirrhose [114].

Au stade de la cirrhose « décompensée avancée », tel que l'ascite réfractaire, la rétention hydrosodée est intense du fait de l'hyperactivation neurohumorale très prononcée (Figure 12). Les tubules rénaux ne répondent plus à l'effet des peptides natriurétiques endogènes (ANP, BNP) qui, pourtant, ont des taux circulants très élevés. Le maintien de la pression artérielle dépend de l'action vasoconstrictrice des vasopresseurs endogènes, c'est-à-dire de l'angiotensine II, la noradrénaline et la vasopressine [115]. Puisque la circulation artérielle splanchnique est hyporéactive à l'effet vasoconstricteur de ces vasopresseurs en raison d'une surproduction locale de vasorelaxants [119], le maintien de la pression artérielle est dû à une vasoconstriction dans les territoires vasculaires extrasplanchniques incluant les reins, les membres et le cerveau [120]. Les malades avec une ascite réfractaire ont une vasoconstriction rénale associée à une diminution du débit sanguin rénal (Figure 12) [121]. De plus, ces malades ont une pression artérielle relativement basse et une pression veineuse rénale

élevée (due à la présence d'une ascite volumineuse) et donc une diminution marquée de la pression de perfusion rénale [122]. Dans un premier temps, des mécanismes d'autorégulation, permettent de maintenir le débit de filtration glomérulaire. Ultérieurement, les mécanismes de compensation de la filtration glomérulaire sont dépassés et se développe alors un syndrome hépatorénal de type 2 (*Figure 11, 12*) [123]. La diminution du débit de filtration glomérulaire et donc de la charge filtrée de sodium et d'eau contribue à la rétention hydrosodée des malades atteints de SHR de type 2.

Les résultats d'études récentes suggèrent que des mécanismes autres que la vasodilatation artérielle splanchnique sont impliqués dans le développement du SHR de type 2 [122]. En effet, le développement de ce syndrome est associé à une diminution significative des pressions cardiopulmonaires. Puisque la diminution de ces pressions est connue pour stimuler les barorécepteurs cardiopulmonaires et ainsi activer les systèmes neurohumoraux vasoconstricteurs, les réductions des pressions cardiopulmonaires pourraient contribuer à la vasoconstriction rénale des malades atteints de SHR de type 2. Par ailleurs, certains auteurs, en se fondant sur les résultats d'études expérimentales, ont suggéré que l'augmentation de la pression sinusoidale hépatique pourrait par voie réflexe contribuer à l'hyperactivité neurohumorale observée chez les malades atteints de cirrhose [124].

3 - Mécanisme d'infection spontanée du liquide d'ascite

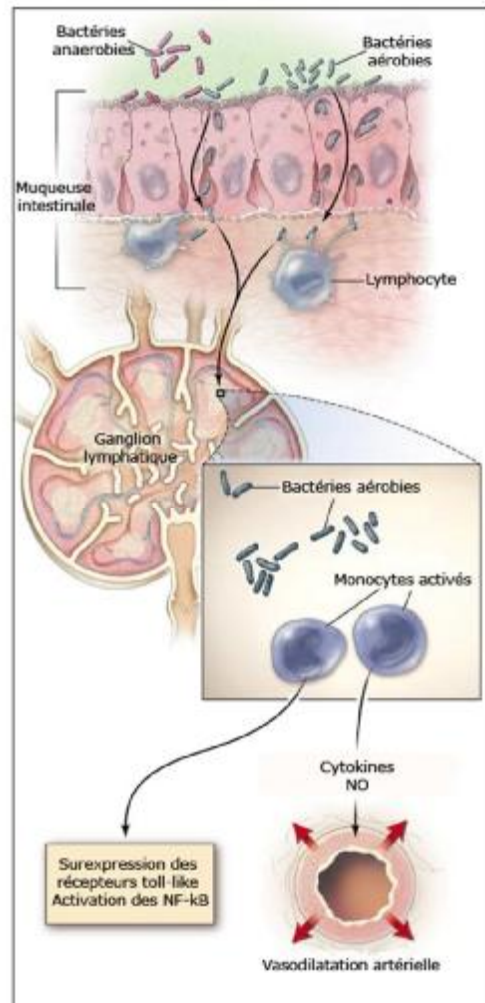


Figure 13. Le rôle présumé de la translocation bactérienne et l'hyperproduction des cytokines sur la dilatation vasculaire splanchnique [109].

La plupart des infections survenant au cours de la cirrhose, notamment les infections urinaires et l'ILA, sont dues à des entérobactéries et principalement *Escherichia coli*. Un des mécanismes pathogéniques fréquemment impliqué est une translocation de bactéries d'origine intestinale à travers la paroi digestive dans le système lymphatique mésentérique puis le passage de ces bactéries dans le courant sanguin (Figure 13) avec colonisation secondaire de l'ascite.

D'autres portes d'entrée sont possibles notamment urinaire, pulmonaire ou cutanée. Des cocci Gram positif sont plus fréquemment isolées au cours des atteintes pulmonaires et des bactériémies survenant au décours de gestes invasifs [125]. En cas d'infection, le Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique à l'Infection (SIRS) peut avoir rapidement des conséquences majeures chez le malade atteint de cirrhose, avec la survenue de complications telles qu'une insuffisance rénale, une hémorragie digestive et un état de choc.

Bien que la concentration bactérienne du liquide d'ascite soit faible en cas d'ILA, la réponse inflammatoire locale peut être intense comme en témoignent les concentrations élevées en polynucléaires neutrophiles, en TNF α , en IL-6 et en IL-1 dans l'ascite.

Une insuffisance rénale survient souvent chez les malades ayant les concentrations les plus élevées en cytokines pro-inflammatoires, à la fois dans l'ascite et le plasma représentant ainsi un facteur pronostique majeur chez ces patients.

4- Mécanisme de l'encéphalopathie hépatique

Les mécanismes conduisant à l'encéphalopathie hépatique sont complexes et incomplètement connus. Ils font intervenir une augmentation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique, l'action de substances neurotoxiques, en particulier l'ammoniaque, ainsi que des perturbations de la neurotransmission. Les travaux les plus récents mettent en exergue le rôle de l'infection bactérienne et de l'inflammation dans la physiopathologie de l'encéphalopathie hépatique [126].

À l'état physiologique, la barrière hématoencéphalique protège le cerveau des modifications métaboliques de l'organisme. Au cours de l'insuffisance hépatique, il a

été démontré qu'il existait une augmentation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique permettant une entrée d'eau et d'électrolytes, mais également de substances neurotoxiques présentes dans la circulation systémique. Des modifications marquées des systèmes de transport de la barrière hématoencéphalique ont été également démontrées grâce à des techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle. Il existe en particulier une augmentation du transport des acides aminés neutres et une diminution de celui du glucose, des corps cétoniques et des acides aminés basiques.

On constate au cours de l'encéphalopathie hépatique, une augmentation majeure des taux sériques d'ammoniaque. La neurotoxicité de l'ammoniaque est connue depuis de nombreuses années sur des modèles expérimentaux chez l'animal mais également chez l'homme. Il faut toutefois noter que le taux d'ammoniémie n'est pas corrélé à la gravité de l'encéphalopathie. Chez l'homme, la principale source d'ammoniaque est digestive. Les bactéries de la flore digestive sont équipées de glutaminases qui dégradent la glutamine, un acide aminé apporté par les protéines alimentaires, en ammoniaque. Chez l'individu sain, l'ammoniaque est, au cours de son premier passage hépatique, directement dégradé en urée, elle-même excrétée par le rein et les selles et à moindre degré en glutamine. L'ammoniaque est également métabolisée par le muscle strié [127]. En cas d'insuffisance hépatique et/ou de shunts portosystémiques, il existe un défaut de la clairance hépatique de l'ammoniaque qui se retrouve alors en excès dans la circulation systémique. La diminution de la masse musculaire, liée à la dénutrition, fréquente chez le patient cirrhotique, contribue également à diminuer le métabolisme de l'ammoniaque. À cause de l'augmentation de perméabilité de la barrière hématoencéphalique, le cerveau se trouve exposé à des concentrations excessives d'ammoniaque à l'origine d'anomalies cérébrales fonctionnelles et structurales, pouvant en partie expliquer les signes neurologiques de l'encéphalopathie

hépatique. Les études d'imagerie fonctionnelle au cours de l'insuffisance hépatique ont montré que l'ammoniaque induisait directement des altérations du métabolisme énergétique cérébral avec des perturbations du métabolisme du glucose, principal substrat énergétique du cerveau, ainsi qu'une dysrégulation du flux sanguin cérébral induisant une hypoperfusion cérébrale de certains territoires. Les études autopsiques ont démontré que l'ammoniaque avait une toxicité directe sur les astrocytes et induisait des modifications structurales de ces cellules identiques à celles rencontrées dans la maladie d'Alzheimer [128].

Chez l'individu sain, on constate de faibles taux sériques de benzodiazépines endogènes. Chez les patients cirrhotiques, ces substances s'accumulent à cause d'un défaut de leur élimination hépatique. Les benzodiazépines endogènes proviennent pour une grande partie du métabolisme des acides aminés alimentaires par les bactéries de la flore intestinale. On suppose que ces substances altèrent l'un des systèmes de neurotransmission, la voie GABAergique (voie inhibitrice). Il a également été suggéré qu'elles induisaient des altérations de la fonction des astrocytes.

Les mercaptans, provenant de la dégradation des acides aminés soufrés par les bactéries de la flore digestive, les composés phénoliques synthétisés par les bactéries à partir d'acides aminés aromatiques de même que les acides gras à chaîne courte et moyenne synthétisés également par les bactéries digestives sont des substances neurotoxiques. Elles agissent de façon synergique avec l'ammoniaque au niveau cérébral. Les examens d'imagerie et les études autopsiques ont permis de déceler un excès de manganèse dans certaines structures cérébrales des patients cirrhotiques. Les mécanismes expliquant la neurotoxicité du manganèse ne sont pas connus.

L'acide γ -aminobutyrique ou GABA est le neurotransmetteur inhibiteur le plus important dans l'encéphale des mammifères. Le récepteur au GABA est couplé à un

récepteur aux benzodiazépines. On constate que dans les modèles expérimentaux animaux d'encéphalopathie hépatique, le tonus GABAergique est élevé. L'accumulation de benzodiazépines endogènes, d'une part, et l'hyperammoniémie d'autre part, sont en partie à l'origine de l'hyperactivité GABAergique.

D'autres systèmes neurotransmetteurs sont potentiellement altérés au cours de l'encéphalopathie hépatique (dopaminergique, sérotoninergique, opioïde). Enfin, certains acides aminés dérivés des acides aminés aromatiques, accumulés en excès au cours de l'insuffisance hépatique, induisent des anomalies de la neurotransmission en se comportant comme des faux neurotransmetteurs.

Les bactéries commensales de la flore digestive, à l'origine de la formation de nombreuses substances neurotoxiques (ammoniaque, agonistes des benzodiazépines, mercaptans, phénols, acides gras) jouent un rôle important dans la physiopathologie de l'encéphalopathie hépatique. Les travaux expérimentaux récents suggèrent que les bactéries pathogènes sont également fortement impliquées. L'infection bactérienne est un facteur déclenchant ou aggravant très fréquent de l'encéphalopathie hépatique [129]. Chez le cirrhotique, l'encéphalopathie s'accompagne souvent d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) résultant de l'activation de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF α , interférons) en réponse à une agression hépatocytaire compliquée ou non d'une infection bactérienne [129]. Plusieurs études suggèrent que la réponse inflammatoire peut moduler la réponse neuropsychiatrique à l'hyperammoniémie. Les cytokines pro-inflammatoires seraient impliquées dans des modifications de la diffusion de l'ammoniaque, d'une altération des systèmes de neurotransmission, en particulier l'expression de récepteurs aux benzodiazépines, et de modifications de la circulation sanguine cérébrale [129].

VII. Clinique

1 -Circonstances de découverte

L'HTP est une affection qui est, souvent asymptomatique au début [130]. Ceci explique que l'HTP est souvent diagnostiquée au stade des complications secondaire soit à l'HTP lui-même ou l'insuffisance hépatocellulaire sous-jacente. En effet, dans une étude anglaise [131], au moment du diagnostic il existait une ascite chez 45 % des malades, une encéphalopathie hépatique chez 12 % des malades, une hémorragie digestive chez 6,5 % des malades, et un ictère chez 38 % des malades ; ainsi, on observait une ou plusieurs complications chez 66 % des malades.

Dans une autre étude [132], une ascite était présente dans 78 % des cas, un ictère dans 31 % des cas, une hémorragie digestive dans 17 % des cas et une encéphalopathie hépatique dans 16 % des cas.

Parfois, l'HTP est diagnostiquée au cours de la surveillance d'une maladie causale ou plus rarement de manière fortuite lors d'une endoscopie digestive haute pour toute autre pathologie ou en peropératoire.

2 -Signes cliniques

2 -1 -Splénomégalie

Indolore, congestive, régulière, sa fréquence varie avec l'étiologie. Elle représente souvent le seul signe au début de l'HTP. Sa mise en évidence est difficile du fait du météorisme abdominal ou de l'existence d'une ascite et sa taille est modérée ; débordant rarement les fausses côtes de plus de 2-3 travers de doigt [1433].

2-2-Circulation veineuse collatérale

Type portale : débutant dans la région ombilicale et prédominant dans la région sus-ombilicale et thoracique inférieure.

Type porto-cave : le réseau veineux s'étale de l'ombilic vers les flancs et la racine des cuisses.

Syndrome Cruveilhier Baumgarten : Ce syndrome est dû à la reperméabilisation d'une veine para-ombilicale à partir de la branche gauche de la veine porte en direction de la paroi abdominale au niveau de l'ombilic. Cliniquement il se traduit par une circulation veineuse péri-ombilicale dite en tête de méduse (*Figure 15*).



Figure 15. Circulation veineuse collatérale périombilicale en tête de méduse chez un homme de 43 ayant une cirrhose post virale C, chez qui l'auscultation a objectivé la présence d'un syndrome de Cruveilhier Baumgarten [134].

A la palpation, on peut percevoir un frémissement et à l'auscultation un souffle continu à renforcement systolique ; le plus souvent le syndrome de Cruveilhier Baumgarten est infra-clinique et de découverte échographique [133].

2-3-Hémorragie digestive (Voir page 63)

2-4-Signes d'insuffisance hépatocellulaire (Voir page 19)

2-5-Ascite (voir page 66)

2-6-Encéphalopathie hépatique (voir page 73)

VIII. Exploration de l'HTP

1 - Méthodes non invasive

1 - 1 - Biologie

1 - 1 - 1 - Marqueurs sériques

Étant donné que le degré de l'hypertension portale est corrélé avec l'insuffisance hépatocellulaire chez les malades atteints de cirrhose, il a été montré que l'hypoalbuminémie et la diminution du taux de prothrombine étaient associées à l'hypertension portale, mais non corrélées avec son degré. Ces tests biologiques ne peuvent donc pas être utilisés pour évaluer la pression porte.

D'autres signes biologiques de cirrhose, comme le nombre de plaquettes et le taux de prothrombine, des signes hyperslénisme, ou l'association de ces signes ont été trouvés associés à la présence de varices œsophagiennes [135]. Toutefois, ces résultats sont controversés et il n'existe pas actuellement de rationnel pour expliquer de telles relations en dehors du fait qu'il s'agit de signes à la fois de cirrhose et d'hypertension portale.

1 - 1 - 2 - Tests de fibrose

Étant donné que l'hypertension portale dépend en partie du développement de la fibrose hépatique, différents marqueurs de la fibrose ont été étudiés pour estimer le degré de l'hypertension portale. Par exemple, les concentrations plasmatiques de la laminine et du procollagène de type III ont été mesurées [136]. Les résultats de ces études ont montré une association entre ces marqueurs de la fibrose et l'hypertension portale, mais il n'existe pas de corrélation entre les résultats de ces marqueurs et le gradient de pression hépatique. Ces résultats

montrent que les marqueurs sanguins de la fibrose hépatique ne peuvent pas être utilisés pour estimer la présence et le degré de l'hypertension portale.

Plus récemment, le FibroTest et le FibroScan ont été utilisés pour évaluer l'hypertension portale. Dans une première étude, le FibroTest et le gradient de pression hépatique ont été mesurés chez des malades atteints de différentes pathologies hépatiques [137]. Les résultats ont montré une relation significative entre leurs valeurs ; cette relation était, toutefois, moins marquée si seuls les malades atteints de cirrhose étaient étudiés. Par ailleurs, chez les malades atteints de cirrhose, cette étude a montré qu'à partir de la valeur de 0,79 du FibroTest, il existait toujours une hypertension portale sévère, c'est-à-dire que le gradient de pression hépatique était supérieur ou égal à 12 mmHg. Dans deux autres études, le gradient de pression a été comparé aux valeurs de l'élasticité hépatique mesurées par le FibroScan [138,139]. Dans la première étude effectuée chez des malades atteints de cirrhose virale C, il existe une corrélation significative entre le gradient de pression et la valeur de l'élasticité et une valeur seuil pour détecter une hypertension portale sévère de 17,6 kPa. Des résultats similaires ont été trouvés dans la deuxième étude effectuée chez des malades également atteints de cirrhose virale C mais aussi de cirrhose alcoolique.

Les résultats de ces études suggèrent qu'il pourrait être envisagé de surveiller les malades atteints de cirrhose asymptomatique ayant une hypertension portale modérée par des méthodes non invasives, mais d'autres études sont nécessaires.

Plus récemment, comme pour l'évaluation de l'hypertension portale, des études ont montré qu'il existait une relation entre les résultats du FibroTest [140] et du FibroScan [141] et la présence de varices œsophagiennes.

1-2-Imagerie

Les procédés d'imagerie, l'échographie Doppler et éventuellement la tomodensitométrie et la résonance magnétique, peuvent être utilisés pour faire le diagnostic et préciser le type d'une hypertension portale, mais actuellement, les résultats de ces méthodes ne permettent pas d'évaluer avec précision l'importance de l'hypertension portale [148].

1-2-1-Echographie-Doppler

L'augmentation du diamètre de la veine porte et la diminution des variations de son diamètre avec la respiration sont des bons signes échographiques de la présence d'une hypertension portale (Tableau IV), mais avec une faible sensibilité [142, 143]. Il n'existe pas de corrélation entre le degré de l'hypertension portale et le diamètre de la veine porte, mais il existe une corrélation négative entre le gradient de pression hépatique et le débit sanguin dans la veine porte [144]. Des résultats similaires ont été observés avec la veine mésentérique supérieure et avec la veine splénique. La détection des circulations collatérales est un signe sensible et spécifique pour le diagnostic d'une hypertension portale ; les principales collatérales sont les veines gastro-œsophagiennes, la veine para-ombilicale et les veines splénorénales [145]. Par ailleurs, chez les malades atteints de cirrhose, il existe une corrélation entre le gradient de pression hépatique et le nombre de collatérales. Il faut toutefois noter que l'échographie avec ou sans Doppler est une méthode « opérateur-dépendant » et il existe donc des variations interobservateurs.

Tableau IV. *Critères diagnostiques échographiques de l'hypertension portale [53].*

Une splénomégalie (> 4 x 7 x 11 cm)
Une dilatation de la veine porte > 13 mm
Une dilatation de la veine splénique > 10 mm
Une dilatation de la veine coronaire stomachique > 6 mm
Limitation de la modulation respiratoire et/ou cardiaque du largeur de la veine porte, de la veine splénique ou la veine mésentérique supérieure à 3 mm
Augmentation du calibre de la veine porte
Inversement du flux de la veine porte
Présence d'une circulation collatérale
La reperméabilisation de la veine ombilicale
Transformation cavernomateuse de la veine porte
Epaississement vésiculaire et de la paroi gastrique

1-2-2-TDM-IRM

La tomodensitométrie permet d'évaluer la structure du système porte et ses modifications en cas d'hypertension portale mais elle ne permet pas d'estimer le degré de l'hypertension portale [148].

La tomodensitométrie abdominale permet également de mettre en évidence les varices œsophagiennes et donc de détecter la présence d'hypertension portale sévère. Lorsqu'un examen par échodoppler suspecte une thrombose portale, la TDM permet d'affirmer l'existence de l'obstruction en montrant une lacune intraluminale cernée par du produit de contraste, et peut indiquer des signes en faveur de son caractère récent : aspect spontanément hyperdense d'un caillot frais (*Figure16*) [148].



Figure 16. Tomodensitométrie avec injection de produit de contraste. Image hypodense cernée par le produit de contraste (tête de flèche) [148].

Une étude effectuée par des radiologues expérimentés a montré que la tomodensitométrie avait une sensibilité de 90 % par rapport à l'endoscopie pour détecter les varices œsophagiennes mais seulement de 60 % pour identifier les grosses varices [146]. Comme dans les études portant sur la vidéocapsule, les malades ont préféré la tomodensitométrie à l'endoscopie.

La résonance magnétique est une méthode fiable pour mesurer des débits dans le système porte, en particulier dans la veine azygos et les veines hépatiques [147] ; cette méthode peut également évaluer la perfusion hépatique qui est plus ou moins corrélée avec le degré de l'hypertension portale.

Les corps de Gamma-Gandy (*Figure 17*) de la rate sont particulièrement bien dépistés en IRM (Examen coûteux qui n'est pas indiqué en première intention). Ils semblent spécifiques de l'HTP. Il s'agit de nodules spléniques faits de fer, de calcium, d'hemosidérine et de tissu fibreux, mesurant de 3 à 8 mm. La répartition des nodules est diffuse, périphérique, plus rarement hilare [148].

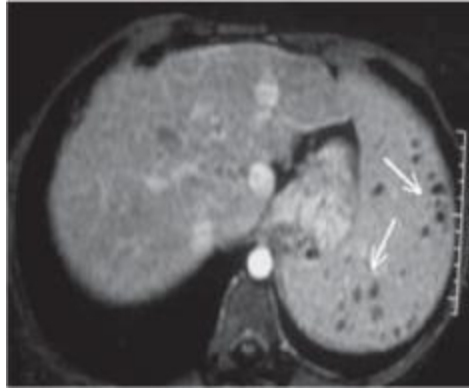


Figure 17. Coupe axiale en séquence pondérée T1 montrant des nodules de gamma-gandy au sein de la rate élargie chez un patient ayant une hypertension portale [148].

1-2-3-TOGD

Au TOGD les varices œsophagiennes s'expriment par des figures lacunaires détruisant le plissement œsophagien. Il s'agit de colonnes aux contours irréguliers, tortueuses, entrelacées, diversement orientées, siégeant sur un segment œsophagien intérieur plus ou moins étendu. L'œsophage s'est ainsi vu attribué les qualificatifs d'aspect en bois vermoulu ou en mosaïque (*Figure 18*), cependant cet examen ni plus utilisé pour le dépistage des VO [149].



Figure 18. TOGD montrant un aspect en bois vermelu (Courtesy of T Munyer)

1 - 3 - Endoscopie

L'endoscopie œsophagogastrique est actuellement l'examen de référence pour détecter les varices œsophagiennes ou gastriques mais cet examen est inconfortable et relativement invasif. L'endoscopie œsophagogastrique doit être faite chez tous les malades atteints de cirrhose pour détecter des varices œsophagiennes, sachant que la moitié des malades n'auront pas de varices, en particulier les malades ayant une cirrhose virale C asymptomatique [70].

1 - 3 - 1 - Classification des varices œsophagiennes

La classification des varices ne peut être évidemment qu'endoscopique car cette technique permet d'en apprécier la taille mais aussi d'autres aspects tout aussi importants, à savoir les altérations muqueuses au-dessus des varices.

La classification la plus utilisée aujourd'hui est celle proposée en 1980 par la Japanese Research Society for Portal hypertension [150]. Les varices y étaient classées sur la base de :

1. Couleur : Blanc ou bleu

2. Signes rouges (red-color signs) (Figure 18) : ils sont répartis en quatre sous-groupes :

- RWM (red wale marking) : veinules serpigineuses au-dessus d'une varice (de + à +++).
- CRS (cherry red spots) : dilatations cystiques < à 1 mm de diamètre au-dessus d'une varice (de + à +++).
- HCS (haematocistic spots) : dilatations cystiques au-dessus d'une varice > à 1 mm de diamètre (+ ou -).

3. Rougeur généralisée : coloration rougeâtre généralisée de la surface des varices (+ ou -).

4. Forme : il en existe trois types (Figure 19) :

- Varices F1 : cordons rectilignes à peine surélevés ; en cas d'insufflation maximum, elles intéressent moins d'un tiers du rayon ;
- Varices F2 : en cas d'insufflation maximum, elles intéressent moins des 2/3 du rayon ;
- Varices F3 : en cas d'insufflation maximum, elles intéressent tout le rayon, soit la moitié du canal œsophagien.

5. Localisation :

- Locus superior (ls) : varices qui montent du cardia à la bifurcation trachéale ;
- Locus medialis (lm) : varices qui partent de la bifurcation trachéale ;
- Locus inferior (li) : varices du tiers inférieur de l'œsophage.

Si l'on observe des varices sur le fundus de l'estomac, elles doivent être définies Lg positives.

6. Œsophagite :

- Présente : œsophagite érosive (stade II) et œsophagite ulcéreuse (stade III).
- Négative : œsophagite hyperémie (stade I).



Figure 19. Stadification des varices œsophagiennes selon leurs tailles, classification de Franchis [118].



Figure 20. Les signes rouges des varices œsophagiennes [118].

1-3-2-Classification des varices gastriques

Sarin [151] a proposé en 1989 une classification qui distingue davantage la localisation des varices gastriques en séparant nettement les varices gastriques associées aux varices œsophagiennes des varices gastriques isolées (Figure 21, 22) :

1. Varices œsophago-gastriques (GOV) :

- Type1 (GOV1) : en prolongation avec les varices œsophagiennes, elles cheminent sur 2 à 5 cm le long de la petite courbure ;
- Type 2 (GOV2) : cheminent vers le fundus, elles sont longues et tortueuses.

2. Varices gastriques isolées (IGV) :

- Type 1 (IGV1) : sont localisées sur le fundus ;
- Type 2 (IGV2) : « varices ectopiques », localisées dans les autres parties de l'estomac, telles l'antrum ou le pylore.

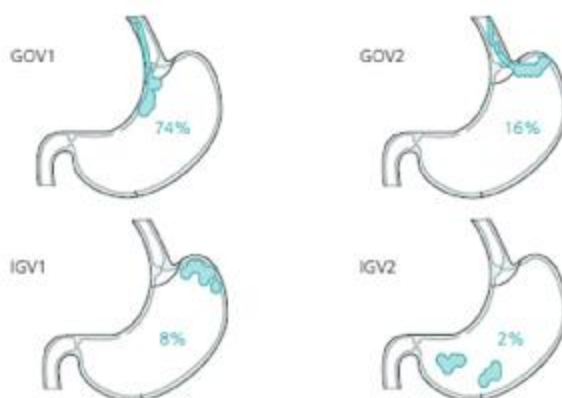


Figure 21. Classification de Sarin des varices gastriques [118].



Figures 22. Vue endoscopique d'une petite et d'une grande varice gastrique [118].

1-3-3-Classification de la gastropathie congestive

La classification de la gastropathie congestive se fonde sur quatre lésions élémentaires (*Figure 23*) :

1. Mosaïque (MLP) : présence de petites zones polygonales, entourées d'un halo clair rabaissé. Nous distinguons ici une mosaïque légère (auréole à la couleur uniforme), une mosaïque modérée (centre de l'auréole de couleur rouge) et une mosaïque grave (auréole de couleur rouge uniforme) ;
2. Points rouges (RPL) : lésions de petite taille (< 1mm) rouges, aplaties ;
3. Cherry-red spots (CRS) : Lésions arrondies >à 2 mm, rouges, légèrement surélevées ;
4. Black-brown spots (BBS) : taches irrégulières, aplaties de couleur noir ou marron, persistant après le lavage et produites par des hémorragies intramuqueuses.

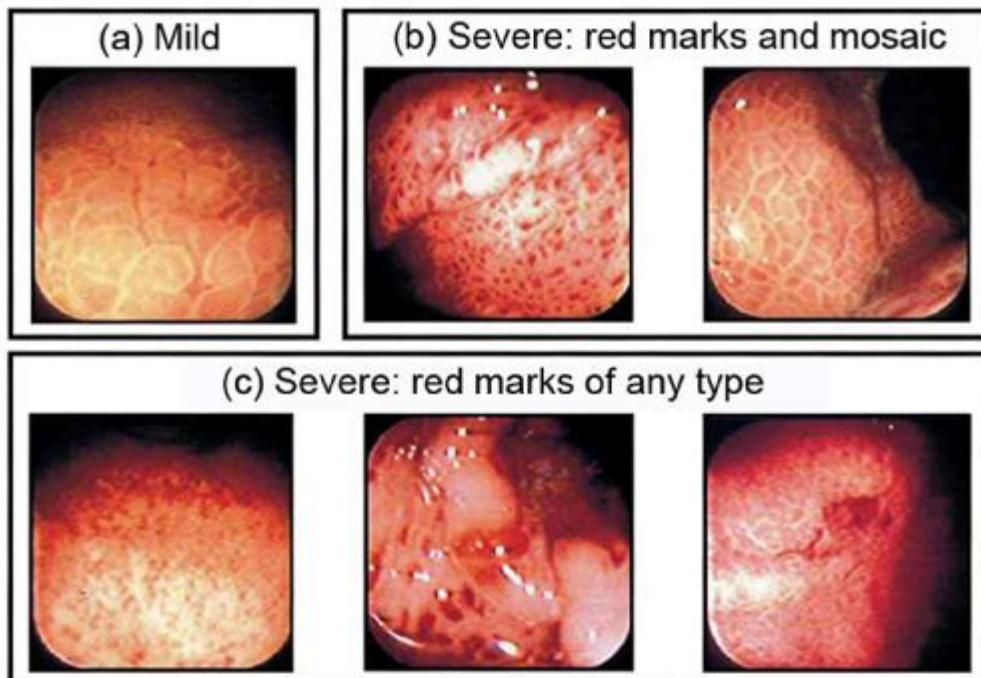


Figure 23. Les différents stades de la gastropathie congestive (a) : Stade modéré, (b) et (c) : Stade sévère [86].

1-4-Autres moyens d'exploration

1-4-1-Videocapsule

Dans une étude récente comparant la vidéo-capsule et l'endoscopie, les auteurs ont montré une concordance de 86 % entre les deux méthodes [152]. Il existait également une bonne concordance entre les deux techniques pour distinguer les petites varices et l'absence de varices et apprécier les tailles des varices. Ces résultats sont moins bons que ceux d'une étude d'effectif plus réduit mais dans laquelle les auteurs avaient une plus grande expérience. Il faut noter que la technique de vidéo-capsule est sans danger et mieux appréciée par les malades que l'endoscopie. D'autres études devraient être réalisées avec des matériels plus performants et l'endoscopie pourrait ne plus être, à l'avenir, la méthode de référence [70].

1-4-2-Mesure de la pression des varices œsophagiennes

Deux méthodes ont été décrites pour la mesure de la pression dans les varices œsophagiennes, la méthode de référence nécessite une ponction directe [153] et l'autre moins invasive utilise un capteur (Varipress) ou un ballonnet [154-156]. La dernière méthode a été couramment utilisée ces dernières années par l'équipe de Nevens et al. [157-160]. Elle consiste à connecter à l'extrémité de l'endoscope un petit capteur de pression relié à un transducteur. Deux pressions sont mesurées : la pression œsophagienne libre et la pression capsulaire qui est la pression obtenue en appliquant le capteur sur une varice. La pression variqueuse ou pression transmurale est la différence entre la pression œsophagienne et la pression capsulaire. Il semble exister une bonne corrélation entre la pression variqueuse et la pression portale mesurée par voie invasive [161]. La mesure de la pression variqueuse pourrait être intéressante pour évaluer la réponse aux traitements diminuant la pression portale.

[157, 158, 162] La pression variqueuse semble être un facteur prédictif de rupture de varices œsophagiennes chez les malades ayant une hypertension portale avec ou sans cirrhose [159, 160].

1-4-3-Echoendoscopie

Cet examen dépiste mal les VO présentes dans 88 % des endoscopies et 55 % des échoendoscopies. A l'inverse, les varices gastriques sont vues dans 17 % des endoscopies et 41 % des échoendoscopies. Les veines perforantes cardiales ne sont dépistées qu'en échoendoscopie. Cet examen pourrait permettre un diagnostic plus précoce de l'HTP, et aider à l'évaluation des facteurs prédictifs du risque d'hémorragie digestive [163].

2-Méthodes invasives

La méthode la plus utilisée est une méthode indirecte, consistant, grâce à un abord veineux jugulaire ou parfois fémoral, à cathétériser une des veines sus-hépatiques et à mesurer la pression en position bloquée ou occluse avec un ballonnet. Cette pression est le reflet de la pression de la veine porte au cours des cirrhoses. Cet abord permet également de mesurer la pression sus-hépatique libre et ainsi de calculer le gradient de pression hépatique (GPVH).

Le gradient de pression hépatique est la différence entre la pression hépatique bloquée (PVHB), reflet de la pression sinusoïdale, et la pression hépatique libre (PVHL).

$$\text{GPVH} = \text{PVHB} - \text{PVHL}$$

L'hypertension portale est définie par un gradient de pression hépatique supérieur à 5 mmHg [164].

IX. Complications de l'HTP

1-L'hémorragie digestive

1-1-Diagnostic

Une hémorragie digestive haute est définie par la présence d'une hématomèse et/ou d'un méléna, ou par la présence de sang dans la sonde nasogastrique.

Selon les recommandations de la conférence consensus Baveno V, une hémorragie digestive haute est dite aiguë, s'elle survient dans les 120 premières heures (5 jours), après l'épisode hémorragique initial [239].

1-2-Facteurs de risque de saignement

1-2-1-Varices œsophagiennes

La physiopathologie de la rupture des varices œsophagiennes a objectivé que les grandes varices à paroi minces sont plus susceptibles à saigner que les petites varices à paroi épaisses. En se basant sur ce concept plusieurs systèmes prédictifs de rupture des VO ont été proposés dont les plus importants sont ceux développés par la Japanese Research Society for Portal Hypertension [150], the North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices, [165] et, plus récemment, celle développée par the Italian Liver Cirrhosis Project. Dans ce rapport le plus récent, la taille des varices, la présence des signes rouges, la gravité de la gastropathie, et la présence de varices gastriques sont des facteurs prédictifs indépendants de saignement et constituent un meilleur indice que celui développé par the North Italian Endoscopic Club (L'indice NIEC qui est calculé en utilisant trois variables : la classification de Child, la taille de varice, et la présence des signes rouges) [166].

En effet, aucun de ces systèmes de notation n'est parfait, et chacun d'eux a des degrés de sensibilités et de spécificités différentes [167].

1-2-2-Varices gastriques

Dans une étude portant sur 598 patients ayant une hypertension portale, des varices gastriques ont été diagnostiquées chez 20 % des patients ayant des varices œsophagiennes et ont été plus fréquents chez les patients qui ont subi une sclérothérapie de ces varices [168].

Le type de varice est un facteur de risque important de saignement (Tableau V).

Tableau V. *Risque d'hémorragie par rupture des varices gastriques [168].*

Type de varice	Risque hémorragique (%)
Total	24.0
GOV1	11.8
GOV2	55.0
IGV1	78.0
IGV2	09.0

Dans l'étude ci-dessus 75 % des varices gastriques étaient GOV1, et donc le nombre de patients atteints d'autres types de varices gastriques était faible et le risque de saignement peut être surestimé.

Malgré le petit nombre de patients dans certains groupes, les résultats suggèrent que les varices GOV2 et IGV1 sont plus susceptibles à saigner [169].

1-2-3-Gastropathie congestive

Un antécédent de sclérothérapie est un facteur de risque pour le développement d'une gastropathie congestive, mais les patients ont souvent une gastropathie en l'absence d'antécédent de sclérothérapie [170, 171]. La gastropathie congestive est plus fréquemment observée chez les patients en stades avancés (87 %) et beaucoup moins chez ceux avec cirrhose compensée (13 %) [170]. L'aspect endoscopique de la gastropathie congestive est un facteur prédictif de saignement [172], puisqu'une hémorragie chronique ou faible a été observée chez 35 % des patients avec une gastropathie légère contre 90 % des patients avec une gastropathie sévère.

Dans une autre étude [173], la gastropathie congestive était présente dans 80 % des patients et corrélée avec la sévérité de la maladie, la taille des varices, et les antécédents de sclérothérapie. Des hémorragies aiguës ont survécu chez 2,5 % des patients et des saignements chroniques chez 10,8 % de des malades [174].

Une autre forme de gastropathie, appelée l'ectasie vasculaire antrale (EVA), a été décrite chez les patients présentant une hypertension portale. L'EVA est associée à une fonction hépatique altérée et un risque de saignement élevé [175]. Bien que l'EVA est observée chez les patients ayant une hypertension portale sévère, il n'est pas clair à quel point l'hypertension portale contribue à la formation de l'EVA.

Par exemple, les shunts tel que les TIPS sont inefficaces dans la prévention des récurrences hémorragiques de l'EVA, et le propranolol n'est pas efficace non plus [170,176].

2 - Ascite

2 - 1 - Ascite non compliquée

L'ascite est une accumulation de liquide dans la cavité péritonéale. Dans les pays industrialisés, la cirrhose est la cause la plus fréquente. Environ 85 % des malades ayant une ascite ont une cirrhose [177]. Environ 50 % des malades atteints de cirrhose « compensée » développent une ascite dans les 10 ans qui suivent le diagnostic [178]. L'apparition d'une ascite marque un tournant évolutif dans l'évolution de la maladie hépatique avec une mortalité de 30 à 50 % au cours de l'année qui suit la première poussée d'ascite.

L'ascite non compliquée est une ascite qui n'est pas infectée et qui n'est pas associée à un syndrome hépatorénal [179]. L'ascite de grade 1 est une ascite de faible volume qui n'est détectée que par l'échographie abdominale. L'ascite de grade 2, encore appelée ascite modérée, est caractérisée par une distension modérée, symétrique de l'abdomen. L'ascite de grade 3 est volumineuse avec une distension abdominale marquée [179]. L'ascite réfractaire n'appartient pas au groupe des ascites non compliquées [179].

Le diagnostic d'ascite est le plus souvent clinique, à savoir la découverte d'une distension abdominale par le malade ou par le médecin. Parfois, l'ascite est découverte de façon fortuite, lors d'un examen morphologique : échographie ou examen tomodensitométrique de l'abdomen. Lorsque l'ascite est peu importante, elle peut être mise en évidence par la percussion des flancs abdominaux qui montre une matité mobile et déclive. Si le diagnostic est suspecté cliniquement, il doit être confirmé par l'échographie abdominale ou par la réalisation d'une ponction d'ascite. L'examen clinique doit également apprécier le retentissement de l'ascite sur la fonction

ventilatoire, évaluer l'état hémodynamique, rechercher un foyer infectieux et des arguments en faveur d'une étiologie autre que la cirrhose [180].

La ponction d'ascite doit être effectuée chez tous les malades présentant un premier épisode d'ascite [181]. Elle est également indiquée en cas de gêne respiratoire, d'ascite postopératoire importante après chirurgie abdominale, en cas de suspicion d'infection de liquide d'ascite et en cas de risque de rupture d'une hernie ombilicale. Les complications surviennent dans moins de 1 % des cas (hématome de la paroi abdominale ou fuite d'ascite en post ponction). Les complications plus sérieuses à type d'hémopéritoine ou de perforation de l'intestin par l'aiguille à ponction sont exceptionnelles (< 1/1000 paracentèses) [182].

L'analyse du liquide d'ascite doit comporter le comptage des cellules et notamment celui des polynucléaires neutrophiles et la mesure de la concentration en protides. Si une infection du liquide d'ascite est suspectée, le liquide d'ascite doit êtreensemencé au lit du malade dans des flacons pour hémoculture.

Le comptage des cellules peut être effectué de façon très précise par un « automate ». En cas d'ascite par hypertension portale, la concentration en protides dans l'ascite est généralement faible, inférieure à 15 g/l. Lorsque le gradient d'albumine entre le sérum et l'ascite est supérieur ou égal à 11 g/l, l'hypertension portale est responsable de l'ascite dans environ 97 % des cas [183].

2-2-Infection du liquide d'ascite

Le diagnostic de l'ILA repose essentiellement sur les données de l'étude du liquide d'ascite. La paracentèse doit être effectuée en urgence en cas de suspicion d'infection, à savoir en cas de fièvre, d'hypothermie, de diarrhée, de douleurs abdominales, d'encéphalopathie hépatique, d'insuffisance rénale ou d'ictère. D'une

façon générale, il faut effectuer une paracentèse chez tout malade hospitalisé atteint de cirrhose avec ascite [184]. La seule présence d'un nombre de polynucléaires neutrophiles supérieur à 250/mm³ permet de poser le diagnostic d'ISLA (un taux supérieur à 1000 PNN/mm³ doit faire suspecter une infection secondaire du liquide d'ascite) et doit faire entreprendre un traitement en urgence (en l'absence d'argument pour une tuberculose, une carcinose péritonéale ou une péritonite secondaire). La numération des polynucléaires est habituellement faite de façon manuelle (microscope) mais elle peut être réalisée rapidement et avec une excellente fiabilité par un automate [185]. Une bactérie n'est que rarement mise en évidence à l'examen direct du liquide d'ascite. La concentration en bactéries étant habituellement faible dans l'ascite, les résultats de la culture peuvent être améliorés par l'ensemencement en milieu liquide de l'ascite au lit du malade. Une bactérie est alors mise en évidence dans 50 à 70 % des cas. Le diagnostic à l'aide d'une bandelette urinaire (évaluation semi-quantitative de l'estérase leucocytaire) a été récemment proposé. Plusieurs études ont montré une sensibilité des bandelettes urinaires > 80 % avec une spécificité > 90 % [186, 187]. L'utilisation des bandelettes urinaires peut permettre de raccourcir les délais entre la paracentèse et le début du traitement antibiotique. Cependant, si le résultat de la bandelette est négatif, la numération des polynucléaires reste la technique de référence et ses résultats doivent être récupérés le plus rapidement possible.

Enfin, des prélèvements d'urine, de sang (et éventuellement au niveau d'un foyer infectieux localisé) doivent être systématiquement réalisés, au mieux avant le début du traitement antibiotique.

2-3-Ascite réfractaire

Le terme « ascite réfractaire » peut prendre deux aspects : « l'ascite résistante aux diurétiques » et « l'ascite non traitable par les diurétiques » [208, 188].

L'ascite résistante aux diurétiques est une ascite qui ne peut pas être mobilisée ou dont la récurrence précoce après paracentèse évacuatrice ne peut pas être prévenue de façon satisfaisante en raison d'une absence de réponse à au moins une semaine de restriction des apports sodés (90 mmol de sodium par jour) et d'un traitement diurétique à dose maximale (spironolactone 400 mg/jour et furosémide 160 mg/jour) [178, 188].

Le critère de non-réponse est défini par une perte de poids de moins de 0,8 kg en quatre jours et une excrétion sodée inférieure aux apports en sodium. La récurrence précoce de l'ascite est définie par la réapparition d'ascite grade 2 ou 3 dans les quatre semaines qui suivent la mobilisation initiale [181].

L'ascite non traitable par les diurétiques est beaucoup plus fréquente [178, 188] : c'est une ascite qui ne peut pas être mobilisée ou dont la récurrence précoce après paracentèse évacuatrice ne peut pas être prévenue de façon satisfaisante en raison du développement de complications induites par les diurétiques et qui contre-indiquent l'utilisation des diurétiques à une dose efficace.

L'ascite réfractaire doit être distinguée de l'ascite récidivante qui est une ascite récidivant au moins à trois occasions pendant 12 mois en dépit de la restriction des apports sodés et d'un traitement diurétique approprié [178]. Par ailleurs, n'est pas définie comme étant réfractaire l'ascite des malades qui ont une encéphalopathie hépatique aiguë ou une hyponatrémie de dilution sévère, deux complications interdisant de débuter un traitement diurétique [178].

Dans notre contexte marocain l'ascite réfractaire pose le problème de diagnostic différentiel essentiellement avec une tuberculose péritonéale qui peut venir se greffer sur ce terrain immunodéprimé.

3-Hyponatrémie

Il s'agit généralement d'une hyponatrémie de dilution. En effet, l'hyponatrémie de dilution dans la cirrhose est définie par une réduction de la concentration en sodium du sérum à moins de 130 meq/l dans un contexte d'ascite et/ou d'œdème [189]. Le seuil de 130 meq/l a été défini arbitrairement lors d'une réunion de consensus. Cependant, certains patients atteints de cirrhose et d'ascite, ayant une natrémie comprise entre 130 et 135 meq/l peuvent également avoir une capacité insuffisante à éliminer l'eau libre [189]. Le risque de survenue d'une hyponatrémie de dilution est de 14.2 % à 1 an et de 37 % à 5 ans, chez les patients cirrhotiques [190].

L'hyponatrémie est retrouvée chez 28 à 35 % des patients hospitalisés pour cirrhose en décompensation ascitique, alors qu'elle peut atteindre 50 % chez les patients ayant une ascite réfractaire [191].

Les conséquences cliniques de l'hyponatrémie de dilution dans le cadre de la cirrhose ne sont pas bien élucidées. La plupart des manifestations cliniques associées à l'hyponatrémie chez les sujets indemnes de maladie chronique du foie sont liées au système nerveux central. Dans la mesure où les patients atteints de cirrhose avancée ont fréquemment une encéphalopathie, il a été difficile de différencier les manifestations neurologiques dues à l'hyponatrémie de celles de l'encéphalopathie. Les patients atteints de cirrhose développent habituellement une hyponatrémie de dilution sur une période de plusieurs jours ou semaines, bien que, occasionnellement, l'installation en soit aiguë. Chez la plupart des patients, l'hyponatrémie est modérée,

entre 125 et 130 meq/l ; néanmoins chez certains patients, elle peut atteindre des valeurs plus basses, entre 110 et 125 meq/l. Une évaluation précise des manifestations de l'hyponatrémie de dilution chez les patients atteints de cirrhose n'a pas été effectuée ; cependant, les patients peuvent présenter des symptômes comme des nausées, des vomissements, une apathie, une anorexie, une somnolence, des crampes musculaires, une désorientation et une confusion. L'hyponatrémie, en modifiant le métabolisme des cellules cérébrales, pourrait jouer un rôle prédisposant dans la survenue d'une encéphalopathie [192].

Cette hypothèse est étayée par des données récentes indiquant que l'hyponatrémie est un facteur de risque d'encéphalopathie chez les patients traités par TIPS, et qu'elle est un facteur prédictif indépendant de développement d'une encéphalopathie hépatique chez les patients atteints de cirrhose [193, 194].

4-Syndrome hépato-rénal

Le syndrome hépatorénal (SHR) définit une insuffisance rénale de type fonctionnelle, aboutissement ultime des perturbations hémodynamiques observées au cours des cirrhoses avec hypertension portale et ascite. Il s'agit d'une complication fréquente de la cirrhose, au pronostic sombre. Dans une étude prospective, une fois le diagnostic de cirrhose posé, respectivement 18 % et 39 % des 234 patients développaient un SHR à un et cinq ans [196]. La médiane de survie était de 1,7 semaines et 90 % des patients décédaient dans les 10 premières semaines suivant le diagnostic [195].

La meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques responsables du SHR ont conduit « *L'International Ascites Club* » à revoir en 1996 les modalités

diagnostiques (Tableau VI) [196]. Tous les critères majeurs doivent être présents ; les critères additionnels, qui renforcent le diagnostic, ne sont pas indispensables.

Tableau VI. *Critères diagnostiques du syndrome hépatorénal [169].*

Critères Majeurs
Maladie hépatique chronique ou aiguë avec insuffisance hépatocellulaire et hypertension portale Diminution du débit de filtration glomérulaire (créatininémie > 15 mg/l - i.e. 133 $\mu\text{mol/l}$ - ou clairance de la créatinine < 40 ml/mn) Absence d'état de choc, d'infection bactérienne, de pertes liquidiennes ou d'utilisation de substances néphrotoxiques. Pas d'amélioration de la fonction rénale après arrêt des diurétiques et expansion volémique plasmatique par administration IV de 1,5 litre d'une solution de remplissage vasculaire. Protéinurie < 0,5 g par 24 heures et échographie rénale normale.
Critères Mineurs
Diurèse < 500 ml/j Natriurèse < 10 mmol/l Osmolarité urinaire supérieure à l'osmolarité plasmatique Hématurie < 50 éléments/mm³ Natrémie < 130 meq/l

Deux types de SHR sont différenciés. Cette dichotomie n'est pas toujours aisée d'autant plus qu'un SHR de type II peut évoluer vers un type I notamment à la faveur d'événement(s) intercurrent(s).

Le SHR de type I se caractérise par l'apparition rapide, en moins de deux semaines, d'une insuffisance rénale sévère avec créatininémie $> 221 \mu\text{mol/l}$ et/ou clairance de la créatinine à moins de 20 ml/mn. Il est de très mauvais pronostic avec une médiane de survie de deux semaines [197].

Le SHR de type II, d'évolution plus lente et de meilleur pronostic, est le plus souvent l'expression d'une cirrhose évoluée avec ascite réfractaire. L'insuffisance rénale est moins sévère avec une créatininémie $> 132 \mu\text{mol/l}$ et/ou une clairance de créatinine $< 40 \text{ ml/mn}$ [197].

Outre l'intensité et la vitesse d'installation de l'insuffisance rénale, les SHR de type I et II se différencient par les circonstances de survenue. En effet, dans près de 75 % des cas, des facteurs favorisants sont retrouvés dans l'apparition d'un SHR de type I, notamment, les médicaments néphrotoxiques, l'infection du liquide d'ascite, la ponction d'un grand volume de liquide d'ascite, et l'hémorragie digestive [197].

5-Encéphalopathie hépatique

L'encéphalopathie hépatique [198] regroupe l'ensemble des manifestations neuropsychiatriques résultant de l'insuffisance hépatocellulaire et du shunt sanguin hépatique par les voies des dérivations collatérales qui diminuent le rôle de détoxification du sang par le foie et entraînent l'accumulation de substances neurotoxiques d'origine digestive, faux neurotransmetteurs bloquant la synthèse cérébrale des catécholamines.

4-1-Classification

Une classification de l'encéphalopathie hépatique a été introduite dans le 11^{ème} World Congresses of Gastroenterology à Vienne en 1998 Selon laquelle, l'encéphalopathie hépatique est subdivisée en trois types en fonction de la cause sous-jacente (Tableau VII) [199].

Tableau VII. *Classification de l'encéphalopathie hépatique 11thWCOG, Vienna, 1998.*

Type A	Encéphalopathie associée à l'insuffisance hépatique aigue.
Type B	Encéphalopathie associée aux dérivations portosystémiques sans aucune affection hépatique intrinsèque.
Type C	Encéphalopathie associée à la cirrhose et l'hypertension portale ou les shunts portosystémiques : 1. L'encéphalopathie épisodique a. Précipitée b. Spontanée c. récurrente 2. L'encéphalopathie persistante a. Modérée b. Sévère c. Traitement-dépendant 3. L'encéphalopathie minime

4-2-Clinique

L'encéphalopathie hépatique est une encéphalopathie métabolique dont les manifestations ne sont pas spécifiques de l'insuffisance hépatique (Diagnostics différentiels de l'encéphalopathie hépatique Tableau VIII).

Les symptômes comprennent un large spectre de signes neuropsychiatriques allant de signes mineurs d'altération de la fonction cérébrale à des signes patents neurologiques et/ou psychiatriques jusqu'à un coma profond (Tableau IX) [201].

Tableau VIII. Diagnostics différentiels de l'encéphalopathie hépatique [200].

Les encéphalopathies métaboliques
• Hypoglycémie • Désordres hydro-électrolytiques • Hypoxémies • Narcose au CO₂ • Acidocétose diabétique
Les encéphalopathies toxiques
• L'alcool - Intoxication aiguë - Syndrome de sevrage - Gayet-Wernicke - Syndrome de korsakoff • Anxiolytiques • Salicylés • Métaux lourds
Les lésions intracrâniennes
• Hématome sous-dural • Hémorragie intracérébrale • Hémorragie méningée • Accident vasculaire cérébral • Tumeur cérébral • Abscess cérébral • Méningite • Encéphalite • Epilepsie
Affections psychiatriques

L'asterixis a une bonne valeur d'orientation pour le diagnostic, il n'est toutefois pas spécifique de l'origine hépatique de l'encéphalopathie. Un foetor hépatique est fréquemment retrouvé. Des crises convulsives sont possibles. Dans de rares cas, l'encéphalopathie peut se présenter sous une forme chronique, se manifestant par un ralentissement psychomoteur permanent ou évoquant une pathologie psychiatrique. Le diagnostic d'encéphalopathie hépatique repose sur l'association de signes neurologiques et d'une maladie chronique du foie sous-jacente.

Les éléments cliniques orientant vers une cirrhose sous-jacente sont les angiomes stellaires, une érythrose palmaire, un ictère, un hippocratisme digital et des ongles blancs. Quel que soit le degré de gravité de la cirrhose, même en l'absence d'insuffisance hépatique décelable, une encéphalopathie hépatique peut survenir. Enfin, une hypertension portale sans cirrhose, lorsqu'il existe des dérivations portosystémiques chirurgicales ou spontanées, peut également être compliquée d'encéphalopathie [201].

L'encéphalopathie hépatique est habituellement classée en quatre stades de gravité croissante (Tableau X). Le score de Glasgow peut être utile en cas de coma. Dans la plupart des cas, l'encéphalopathie accompagne une autre complication de la cirrhose, toutefois des épisodes d'encéphalopathie hépatique spontanés, sans facteur déclenchant retrouvé, sont possibles, en particulier lorsqu'il existe de volumineux shunts portosystémiques [201].

Tableau IX. Critères de West Heaven de stadification de l'encéphalopathie hépatique [199].

Stade	Signes neuropsychiatriques
I	Confusion légère, euphorie ou dépression, diminution de l'attention, ralentissement de la capacité à réaliser des tâches mentales, irritabilité, troubles du sommeil.
II	Somnolence, léthargie, déficits importants de la capacité à réaliser des tâches mentales, modification évidente de la personnalité, comportement inapproprié, désorientation intermittente (habituellement temporelle).
III	Patient somnolent mais réveillable, incapacité de réaliser des tâches mentales, désorientation temporelle et/ou spatiale, confusion marquée, amnésie, parfois accès de fureur, la parole est présente mais incompréhensible
IV	Coma

Aucun examen complémentaire n'est spécifique de l'encéphalopathie hépatique. L'ammoniémie est presque toujours augmentée, son taux n'est pas corrélé à la gravité de l'encéphalopathie. Des troubles hydroélectrolytiques doivent être recherchés (en particulier une hyponatrémie, une hypoglycémie ou une insuffisance rénale), car ils peuvent déclencher ou aggraver l'encéphalopathie. L'électroencéphalogramme n'a pas d'intérêt pour le diagnostic d'encéphalopathie. Il montre habituellement des signes d'encéphalopathie métabolique. Il peut être utile pour éliminer des crises convulsives infracliniques [201].

Le scanner cérébral permet d'éliminer une autre cause d'anomalie neurologique, il n'est toutefois pas systématique. Il met parfois en évidence un œdème cérébral discret. Les potentiels évoqués constituent un bon marqueur de l'évolution de la gravité de l'encéphalopathie et de l'efficacité d'un traitement. Les tests neuropsychométriques et physiologiques ainsi que la spectroscopie et l'imagerie par résonance magnétique sont

surtout utiles pour le diagnostic de l'encéphalopathie hépatique infraclinique, mais ne sont pas très utilisés en pratique courante [201].

6-Complications pleuro-pulmonaires

Les complications pulmonaires sont au nombre de trois [202] :

- La plus fréquente est l'hydrothorax hépatique qui est défini par la présence d'ascite dans la cavité pleurale. Celle-ci passe par des petites communications souvent d'origine embryonnaire présente à travers le diaphragme.
- L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une complication rare (inférieure à 1 %), liée à la prolifération intimale de la paroi des artérioles pulmonaires.
- Le syndrome hépatopulmonaire est lié à une augmentation du calibre des capillaires pulmonaires. La conséquence est un passage rapide du sang à travers la circulation pulmonaire et donc une hypoxie liée à un shunt droit gauche.

7-Hypersplénisme

Hypersplénisme est une complication fréquente de l'hypertension portale qui est due à la splénomégalie congestive.

La symptomatologie comporte en plus de la splénomégalie deux éléments principaux : la neutropénie modérée rarement inférieure à 1000 polynucléaires par mm³ et la thrombopénie en général supérieure à 50000 mm³. L'anémie est au contraire

exceptionnelle. Les réticulocytes sont habituellement normaux ou très discrètement augmentés.

La neutropénie est due essentiellement à la margination dans le compartiment splénique avec disponibilité des polynucléaires neutrophiles en cas de besoin. La thrombopénie est due à l'accumulation des plaquettes dans la pulpe rouge due à l'augmentation du volume de ce secteur et le ralentissement de la circulation à ce niveau. Les plaquettes ont en grande partie disponibles en cas de besoin. Lorsqu'une anémie est constatée il s'agit en fait dans la plupart des cas d'une pseudoanémie par hémodilution. L'hémolyse est très rare dans l'hypersplénisme et elle est toujours très modérée.

Il n'y a en général aucune thérapeutique à envisager dans ce syndrome bien toléré. Seules les formes extrêmes pourraient faire discuter une splénectomie à visée purement thérapeutique dont l'indication hématologique est en fait exceptionnelle [203].

X. Traitement

1 - Traitement étiologique

1 - 1 - Bloc intrahépatique

1 - 1 - 1 - Cirrhose

Le traitement à visée étiologique de la cirrhose est fondamental, car lui seul est susceptible d'infléchir l'histoire naturelle de la maladie. Dans l'hépatite B, le traitement par interféron peut être tenté, sous surveillance accrue du fait du risque de décompensation, surtout si la cirrhose est sévère [204]. Les antinucléosidiques (lamivudine ; affovir ; telbevudine ; entecavir ; tenofovir) sont recommandées dans le traitement de la cirrhose virale B compensée est décompensée [205] cependant, il fut insister sur la vaccination antivirale B qui reste le meilleure moyen pour prévenir cette affection. Dans l'hépatite C, il est licite d'essayer l'association ribavirine/interféron pégylé en surveillant particulièrement la tolérance [206]. La bithérapie pégylée ne peut être administrée en cas de cirrhose virale C décompensée que dans des centres expérimentés. La prise en charge alcoologique des buveurs excessifs dépendants permet d'obtenir une abstinence durable, dans 40 à 50 % des cas, à 4 ans avec, des récupérations parfois spectaculaires et stables. Un médicament responsable doit être reconnu et définitivement arrêté. Le traitement immunosuppresseur d'une hépatite auto-immune doit absolument être tenté [207], car il peut permettre de revenir d'une cirrhose décompensée grave à une forme compensée quiescente de la maladie. L'acide ursodésoxycholique est également prescrit dans les cirrhoses biliaires primitives au stade de cirrhose compensée, en espérant retarder l'évolution vers la transplantation hépatique ou le décès [218, 210]. Les soustractions sanguines répétées doivent être réalisées dans l'hémochromatose au stade de cirrhose compensée, mais sont contre-

indiquées en cas d'ascite [210, 211]. La D-pénicillamine doit être utilisée dans le traitement de la maladie de Wilson au stade de cirrhose [212].

Cependant, le traitement étiologique permet au mieux de maintenir ou de faire revenir le patient au stade de cirrhose compensée mais le risque de CHC persiste. De plus, il ne doit pas trop retarder l'indication de transplantation hépatique, si celle-ci s'avère nécessaire [213].

Chez un patient cirrhotique, la transplantation doit être envisagée, d'une part lorsque des complications de la cirrhose surviennent, d'autre part en fonction de l'étiologie de la cirrhose. L'objectif minimal doit être une survie à 5 ans meilleure après transplantation que sans transplantation [214].

L'absence de contre-indication extrahépatique, déterminée par un bilan prégreffe, est un préalable évident. L'âge limite n'est pas formellement défini, mais au-delà de 60 ans, les facteurs de risque, notamment cardiovasculaire, doivent être scrupuleusement évalués.

Le score de Child-Pugh reste, malgré ses défauts (appréciation subjective des paramètres cliniques), le plus utilisé pour apprécier la gravité d'une cirrhose. Ainsi, chez les patients ayant un score de Child-Pugh C ou B supérieur ou égal à 9, la transplantation doit être envisagée, alors qu'elle n'améliore pas la survie chez les patients ayant un score de Child-Pugh A ou B inférieur à 9. Certaines complications sont en elles-mêmes une indication de la transplantation hépatique : ascite réfractaire, épanchement pleural récidivant (le plus souvent droit), infection spontanée du liquide d'ascite, encéphalopathie hépatique spontanée, hémorragie digestive non contrôlée [215]. En cas de carcinome hépatocellulaire, la transplantation hépatique doit être envisagée pour les tumeurs uniques de moins de 5 cm, ou les tumeurs multiples de 2 ou 3 nodules de moins de 3 cm. Ces critères sont en cours de réévaluation, notamment

en ce qui concerne la taille maximale. Les tumeurs multifocales, les localisations extrahépatiques, la présence d'une thrombose dans le territoire de la tumeur, sont une contre indication absolue à la transplantation hépatique [216].

1-1-2-Bilharziose

Les médicaments antibilharziens ne sont efficaces que sur les vers adultes. Le praziquantel (Biltricide®) est le traitement médical de référence à la dose de 40 mg/kg en une prise unique pour le traitement de l'infection à SM, SH et SI. Pour SJ et SMe, la posologie de 60 mg/kg en deux ou trois prises est recommandée. Les effets secondaires sont discrets et transitoires, disparaissant en moins de 24 heures. Il s'agit de nausées, de vomissements, de céphalées, de somnolence, de réaction urticarienne. Il est bien supporté chez l'enfant et les personnes âgées. Son efficacité, jugée en termes de disparition de la ponte des œufs, est estimée entre 70 et 90 % selon les espèces. De plus, un nouveau traitement guérit 80 à 100 % des patients qui continuent à excréter des œufs.

Une diminution de la sensibilité au praziquantel a été rapportée *in vitro* et *in vivo* au cours du traitement de l'infection à SM. Cela pose à terme le problème de l'apparition de la résistance au traitement médical déjà décrite en laboratoire chez l'animal mais pas encore chez l'homme. Le traitement des formes aiguës récentes nécessite une courte corticothérapie pendant 5 à 10 jours à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/j préalablement au traitement schistosomicide. Il permet d'atténuer les signes cliniques et la fièvre secondaires à la lyse brutale des parasites et à la libération de complexes immuns. À la période d'état, il faut préférer le praziquantel. La seule présence d'œufs dans les excréta suffit à proposer le traitement. En zone d'endémie, une cure n'empêche pas la réinfestation du patient si des mesures prophylactiques (prise en

charge du péril fécal, lutte contre le vecteur) ne sont pas mises en œuvre. Enfin, la découverte d'une sérologie bilharzienne positive, d'une hyperéosinophilie ou de toute autre symptomatologie évocatrice au retour d'une zone d'endémie impose un traitement d'épreuve par praziquantel [217].

1-2-Bloc infra-hépatique : Thrombose de la veine porte

1-2-1-Thrombose portale récente

Un traitement anticoagulant de 3 mois au moins est recommandé [218]. Au-delà de 3 mois, aucune recommandation ne peut être dégagée [219]. La décision de poursuivre le traitement à vie est raisonnable lorsque sont réunis les 3 critères suivants : (a) aucun facteur favorisant transitoire n'a été identifié ; (b) un facteur permanent de risque élevé de thrombose ou des antécédents personnels de thrombose veineuse idiopathique sont présents ; et (c) il n'y a pas de facteur de risque hémorragique. Les autres éléments qui pourraient faire pencher pour la prolongation du traitement sont l'absence de reperméabilisation complète ; l'extension de la thrombose à la veine mésentérique supérieure ; les antécédents familiaux de thrombose veineuse idiopathique ; des antécédents de douleur abdominale inexpliquée, compatible avec une ischémie mésentérique.

1-2-2-Thrombose portale ancienne (cavernome)

Aucune recommandation précise n'a été faite à la conférence de Baveno IV, autre que la prophylaxie de la rupture de varice œsophagienne par les moyens habituels au cours de la cirrhose. Cependant, il est souligné que le traitement anticoagulant au long cours peut être envisagé lorsqu'un facteur permanent de risque élevé de thrombose a été documenté [218].

1-3-Bloc supra-hépatique : syndrome de Budd-Chiari

Le pronostic du syndrome de Budd-Chiari primitif a été nettement amélioré depuis l'utilisation d'un traitement anticoagulant systématique [220].

Un traitement anticoagulant à vie est recommandé. Il doit être débuté en urgence, dès que le diagnostic est établi, en dehors de contre-indications strictes. Dans le cas particulier de l'hémorragie digestive, il doit être interrompu lorsque l'hémorragie est active et s'il existe un risque prévisible de récurrence hémorragique précoce (chute d'escarre probable). Il doit être réintroduit dès que l'hémorragie est contrôlée, par héparines de bas poids moléculaire avec un relais par antivitamine K dès que possible [221].

L'anomalie pro-thrombotique sous-jacente doit être évaluée dans un service d'hématologie et traitée lorsqu'elle existe.

Tout patient symptomatique doit être considéré comme un candidat potentiel à l'angioplastie au moment du diagnostic afin de restaurer le drainage veineux hépatique. Lorsqu'il existe une sténose courte localisée d'une veine hépatique (environ 30 % des patients), l'angioplastie peut être réalisée dans 90 % des cas. La recanalisation mécanique de la veine peut être associée à une thrombolyse localisée, en l'absence de contre-indication et à distance d'une procédure invasive. En cas d'un risque de réobstruction élevé (sténose longue intra-hépatique) ou que la réobstruction est précoce, un stent peut être mis en place. Lorsque les manifestations ne sont pas bien contrôlées par les moyens précédents, la mise en place d'un TIPS doit être envisagée. Il est préférable de s'adresser à un centre très spécialisé car les difficultés d'insertion et le risque lié à la procédure sont très supérieurs à ceux rencontrés au cours d'une

cirrhose d'autre origine. En cas d'échec ou d'inefficacité du TIPS, une transplantation doit être envisagée [222].

2 - Traitement symptomatique

2 - 1 - Hémorragie digestive

2 - 1 - 1 - Prise en charge de l'hémorragie aiguë (Figure 25)

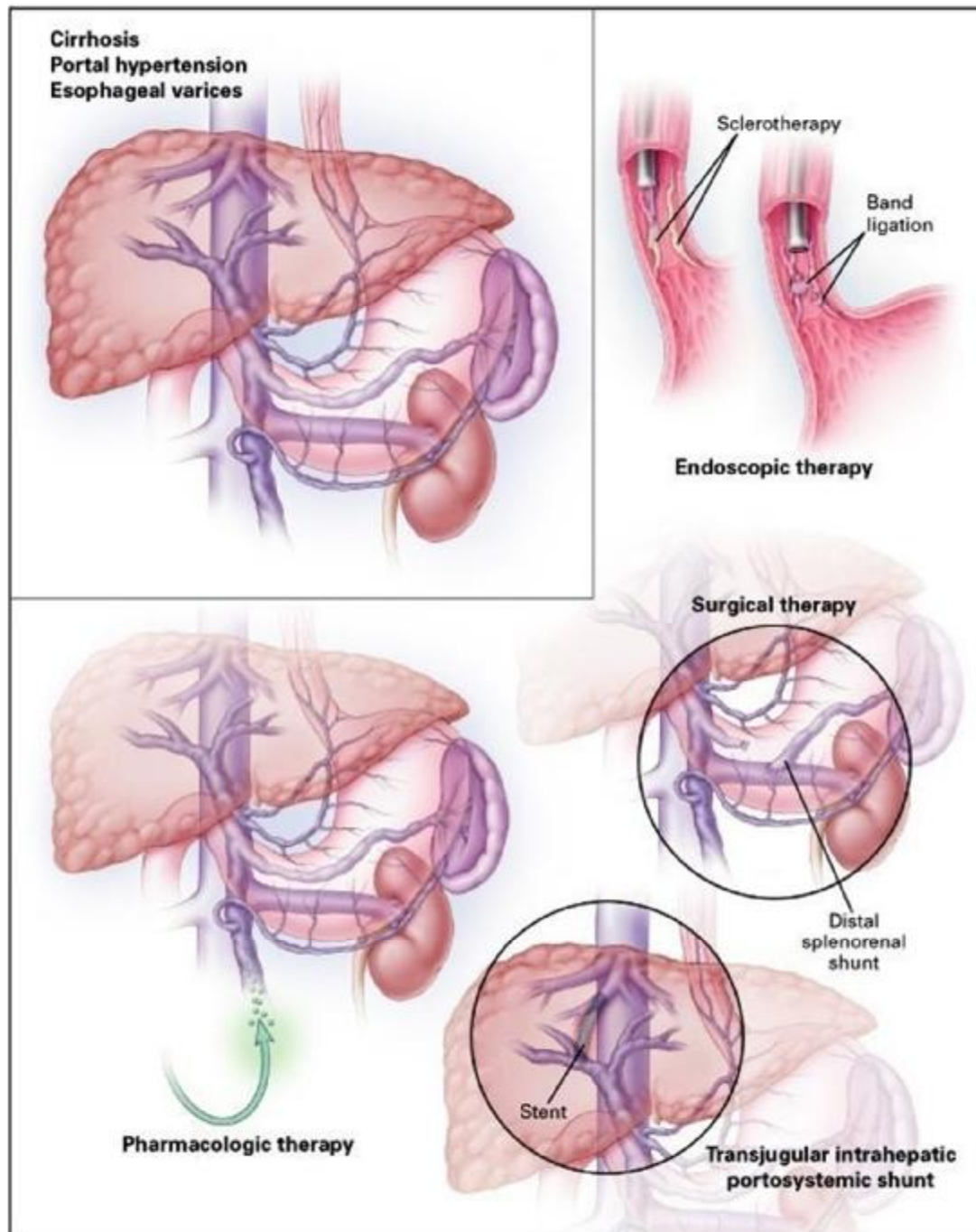


Figure 25. Moyens de prise en charge de l'hémorragie aiguë par rupture des varices œsophagiennes [223].

Compte tenu du délai nécessaire à la diminution de l'hématocrite, la gravité de l'hémorragie s'apprécie essentiellement sur des critères cliniques : tension artérielle, pouls, pâleur, sueurs, soif, agitation. Mais leur interprétation peut être rendue difficile dans un contexte de cirrhose.

Il est clairement démontré que l'hypovolémie expose ces patients à l'insuffisance rénale et à l'infection, et majore les risques de récurrence hémorragique et de décès [224, 225]. Il n'y a pas de consensus sur le soluté à privilégier dans le contexte d'une hypovolémie aiguë. L'hématocrite doit être maintenu entre 25 % et 30 % [226, 227] par la transfusion de culots globulaires. Un remplissage trop rapide ou trop abondant augmente le risque de récurrence hémorragique et de décès [228].

Des troubles de la coagulation plasmatique et une thrombopénie sont fréquents chez ces patients, mais en l'absence de données suffisantes aucune recommandation ne peut être faite pour leur éventuelle correction [218].

Le maintien d'une fonction respiratoire efficace est assuré par l'oxygénothérapie. En cas d'agitation ou de troubles de la conscience, on peut avoir recours à l'intubation endotrachéale pour éviter l'inhalation [228].

Le contrôle de l'hémorragie est jugé sur l'évolution des paramètres hémodynamiques et de l'hématocrite.

Deux méta-analyses [229, 231] ont montré qu'une antibiothérapie prophylactique diminuait l'incidence de ces infections et de la mortalité. Dès l'admission des patients, il est donc recommandé d'administrer une quinolone selon le schéma suivant : norfloxacine 400 mg deux fois par jour per os ou par voie parentérale en cas de trouble de conscience pendant 7 jours [232].

L'encéphalopathie aiguë est une complication fréquente des hémorragies digestives, d'autant plus que l'insuffisance hépatocellulaire est plus grave. Il est conseillé de traiter l'encéphalopathie par lactulose ou lactitol [218, 231].

En présence d'une ascite, une ponction doit être pratiquée pour analyser le liquide à la recherche d'une infection et pour diminuer la pression intra-abdominale, ce qui a pour effet d'augmenter le retour veineux au cœur et le débit cardiaque [232, 233], de diminuer la pression portale et la tension des varices œsophagiennes [234].

L'examen endoscopique n'est réalisé que chez un patient réanimé à état hémodynamique stable. L'intérêt de mettre en place une sonde gastrique n'est pas établi. En revanche, deux essais contrôlés et randomisés ont établi l'efficacité d'une injection intraveineuse de 250 mg d'érythromycine 20 à 30 minutes avant l'endoscopie pour vider l'estomac [235, 236].

Dans la prise en charge spécifique des ruptures de varices œsophagiennes, les conférences de consensus de Paris 2003 [237] et de Baveno IV [218] recommandent l'utilisation d'un traitement médicamenteux par glypressine, somatostatine ou octréotide, dès que le diagnostic de rupture de varice œsophagienne est cliniquement probable. L'association de traitement endoscopique (généralement EVL) et le traitement pharmacologique constitue le traitement de premier recours pour le contrôle de l'hémorragie. En cas de persistance ou de récurrence précoce de l'hémorragie, un nouveau geste d'hémostase endoscopique peut être tenté ; si l'hémorragie persiste ou récidive (hémorragie réfractaire), un TIPS peut être proposé, précédé par la mise en place d'une sonde de tamponnement si le saignement est abondant ; il permet de contrôler l'hémorragie dans 90 % des cas. Cependant, comme toute anastomose portosystémique, ils exposent à un risque accru d'encéphalopathie hépatique.

La prise en charge de l'hémorragie par ruptures de varices gastriques consiste en l'injection d'une substance adhésive dans la lumière de la varice. La colle se solidifie au contact du sang et entraîne une thrombose de la varice. On utilise la colle acrylique (N-butyl-2-cyanoacrylate, Histoacryl®) [238].

Récemment la conférence consensus Baveno V [239] a rapporté les recommandations du Baveno IV en les rectifiant, définissant ainsi les critères d'échec de contrôle de l'hémorragie aigue par :

- Le décès, ou le besoin de changement du protocole thérapeutique.
- La survenue d'une hématemèse, ou la présence de sang au niveau de la sonde gastrique >100 ml, 2 heures après le début du traitement (vasopresseurs, EVL).
- Développement d'un état de choc hypovolumique.
- Chute de l'hémoglobine de 3g ou l'hématocrite de 9 % dans un intervalle de 24 heures sans transfusion.

2-1-2-Les prophylaxies

La prophylaxie des hémorragies par rupture de varices œsogastriques consiste soit à prévenir le premier épisode d'hémorragie digestive (prophylaxie primaire), soit la récurrence hémorragique (prophylaxie secondaire).

2-1-2-2-Prophylaxie primaire

Les β -bloquants non cardiosélectifs sont les plus utilisés, leur posologie doit être adaptée afin d'obtenir une réduction de la fréquence cardiaque d'environ 20-25 % ou pour obtenir une fréquence cardiaque entre 55 et 60 battements par minute [240]. Tous les patients cirrhotiques doivent bénéficier d'un dépistage endoscopique

des VO dès que la cirrhose est diagnostiquée [218, 240]. Par la suite, la surveillance endoscopique est fonction de la taille initiale des VO. L'endoscopie doit être répétée tous les 3 ans chez les patients n'ayant pas de varices, et tous les 2 ans chez les patients ayant des petites varices (stade I) [240]. En cas de grosses varices, une prophylaxie primaire par des β -bloquants (propranolol, nadolol) doit être mise en route [240]. L'EVL est également utile dans la prévention de l'hémorragie variqueuse chez les patients ayant des VO de taille moyenne ou large, mais le bénéfice à long terme de l'EVL nécessite la réalisation de nouvelles études [218] et celle-ci n'est pas couramment proposée en prophylaxie primaire à moins qu'il n'existe des contre-indications ou des effets secondaires aux β -bloquants. Les β -bloquants non cardiosélectifs sont efficaces pour réduire l'incidence des premiers épisodes d'hémorragie chez les patients avec varices moyennes ou grosses [255, 241-244].

La posologie recommandée est de 160 mg en une prise orale quotidienne [241, 241]. La posologie doit être adaptée afin d'obtenir une réduction de la fréquence cardiaque d'environ 20-25 % ou pour obtenir une fréquence cardiaque entre 55 et 60 battements par minute [239]. Le traitement β -bloquant doit être maintenu à vie [239] puisque son arrêt pourrait être délétère sur la survie, en dehors même d'une augmentation du risque hémorragique [247]. Chez les patients ayant une intolérance ou des contre-indications aux β -bloquants, l'EVL est possible [218, 240]. Les dérivés nitrés (mononitrate d'isosorbide) sont inefficaces en monothérapie [248, 249] et leur utilisation en prophylaxie primaire n'est pas recommandée [218, 240].

Il n'existe pas d'étude de prophylaxie primaire à ce jour pour les VG. Par analogie avec la prise en charge des VO, la prescription d'un β -bloquant semble logique afin de réduire le risque hémorragique. Certains auteurs ont proposé de traiter de manière préventive les varices œsocardiales de la petite courbure (GOV1) [250] lors d'un

programme d'éradication des VO. Dans cette situation, le traitement de choix semble être la ligature endoscopique en raison de son efficacité (éradication de l'ordre de 80 %) et de sa simplicité. En revanche, cette attitude ne peut être recommandée en cas de varices cardiales s'étendant dans la grosse tubérosité (GOV 2) ni pour les VG fundiques.

2-1-2-3-Prophylaxie secondaire

Tous les patients ayant eu un épisode de rupture de VO doivent bénéficier d'un traitement préventif des récurrences hémorragiques. En première intention, le traitement pharmacologique et/ou le traitement endoscopique peuvent être proposés.

Le traitement pharmacologique repose sur les β -bloquants non cardiosélectifs qui sont efficaces dans la réduction du risque de récurrence hémorragique [251-254].

L'éradication endoscopique des varices est également efficace pour prévenir la récurrence hémorragique. Seule la SE a été comparée au placebo et a montré une réduction significative des récurrences hémorragiques et de la mortalité chez les patients traités par SE [256, 257]. Actuellement, l'EVL est préférée à la SE [240]. L'EVL est plus efficace que la SE pour réduire le risque de récurrence hémorragique et la survenue de sténose œsophagienne [255, 258, 259]. Un traitement combiné par EVL et SE endoscopique ne semble pas être plus efficace que l'EVL seule [260]. Mais la SE peut compléter l'éradication quand l'EVL n'est plus réalisable.

Le TIPS et le shunt chirurgical sont tous les deux efficaces dans la prévention des récurrences hémorragiques [254]. Le TIPS est plus efficace que le traitement endoscopique [261] et le shunt chirurgical est plus efficace que la SE [262] pour prévenir la récurrence

hémorragique, mais les deux traitements n'améliorent pas la survie et sont à haut risque d'encéphalopathie hépatique.

Les conférences de consensus française et européenne (Baveno) [218, 240] ont établi des recommandations thérapeutiques en fonction de la prophylaxie primaire mise en œuvre avant l'épisode hémorragique. Chez les patients n'ayant pas de prophylaxie primaire antérieure à l'hémorragie, la prophylaxie secondaire peut reposer soit sur les β -bloquants non cardiosélectifs [218, 240] soit sur l'EVL [218, 240], soit sur un traitement combiné [218]. En cas d'échec de la prophylaxie primaire par β -bloquants à dose appropriée, l'EVL doit être utilisée [218, 240] et les β -bloquants ne doivent pas être continués seuls [218]. Si la dose des β -bloquants n'était pas appropriée, soit le traitement peut être optimisé, soit l'EVL peut être utilisée [240]. En cas d'échec de l'EVL en prophylaxie primaire, le TIPS peut être proposé [240]. Dans tous les cas, la transplantation hépatique doit être considérée [240], spécialement chez les patients ayant un score de Child-Pugh B ou C [218].

Concernant la prophylaxie secondaire des VG, une seule étude rétrospective [263] a rapporté les résultats d'un traitement par propranolol (30 mg/j) ou isosorbide mononitrate (40 mg/j) chez des malades ayant été traités par injection de colle biologique. Cette étude ne montrait pas de diminution significative de la fréquence des récurrences hémorragiques et de la survie à 5 ans. En pratique, du fait du manque de données et par analogie avec la prophylaxie secondaire des VO, un traitement par β -bloquants non cardiosélectifs est recommandé.

Récemment, une étude portant sur 97 patients a comparé l'EVL à l'obturation des VG par colle biologique (n-butyl-2-cyanoacrylate [264]). Cette étude n'a pas montré de différence significative entre les deux traitements sur le contrôle de l'hémorragie aigue

par rupture de VG et sur la mortalité. En revanche, le risque de récurrence hémorragique était significativement moins important en cas d'obturation de VG par colle biologique.

2-2-Traitement de l'ascite

2-2-1-Traitement de l'ascite non compliquée

Le traitement de première intention repose essentiellement sur le régime hyposodé et le traitement diurétique. La mise en place du régime hyposodé nécessite une éducation du malade, effectuée au mieux par une diététicienne. Il doit apporter environ 2 g de sel/j (60 à 90 meq/j). Il est particulièrement important en cas de non-réponse à un traitement diurétique, une restriction plus sévère n'est pas recommandée. La restriction sodée (et non la restriction hydrique) peut conduire à la perte progressive de poids. Le régime hyposodé peut être relâché de façon progressive au cours de la surveillance, voire arrêté lorsque l'amélioration de l'hépatopathie sous-jacente a permis une disparition de l'ascite. La restriction hydrique doit être limitée au traitement des hyponatrémies sévères (< 125 mmol/l). Aucun essai contrôlé n'a montré l'utilité d'un repos au lit.

En l'absence de contre-indication (insuffisance rénale, hyponatrémie), un traitement diurétique peut être débuté par une dose unique de 100 mg de spironolactone per os. Le furosémide peut être ajouté en cas d'œdème important ou de non-réponse au traitement par spironolactone. La perte quotidienne de poids recommandée est comprise entre 800 et 1000 g/j en cas d'œdèmes importants, et inférieure à 500 g/j en l'absence des œdèmes [265].

Le furosémide en monothérapie est moins efficace que la spironolactone en monothérapie [266]. Si la réponse est insuffisante, la spironolactone peut être augmentée progressivement jusqu'à 400 mg/j et la dose de furosémide jusqu'à 160

mg/j. La survenue d'effets secondaires (insuffisance rénale, hyper- ou hypokaliémie, hyponatrémie, gynécomastie douloureuse) peut conduire à l'arrêt du traitement diurétique. En cas de gynécomastie, la spironolactone peut être remplacée par l'amiloride à la dose de 10 à 40 mg/j. Le traitement associant régime hyposodé et traitement par un ou deux diurétiques, est efficace chez plus de 90 % des malades. L'existence d'une néphropathie organique peut contre-indiquer l'usage des diurétiques antialdostérones, du fait du risque d'hyperkaliémie.

2-2-2-Traitement des ascites tendues et/ou résistantes au traitement diurétique

Chez un patient hospitalisé pour une ascite tendue, une première ponction évacuatrice de 5 litres d'ascite peut habituellement être réalisée sans qu'il soit nécessaire d'effectuer un remplissage vasculaire. Cette paracentèse peut être suivie d'un régime hyposodé associé au traitement diurétique. Si le traitement diurétique est efficace, la répétition des ponctions évacuatrices est inutile.

Une évacuation complète de l'ascite en une séance peut également être effectuée en 1 à 2 heures [267]. L'évacuation d'un volume important d'ascite peut entraîner une hypovolémie efficace avec augmentation de l'activité rénine plasmatique et détérioration de la fonction rénale. La perfusion d'albumine humaine à 20 % (environ 8 g/l d'ascite évacuée) a été recommandée pour des ponctions d'ascite d'un volume supérieur à 5 litres [268].

Après la sortie de l'hôpital, l'évolution du patient est suivie sur le poids, la créatininémie, l'urée, la natrémie et l'ionogramme sanguin.

En cas de perte de poids insuffisante, une natriurèse ou un rapport Na^+/K^+ urinaire peuvent être effectués. Si la natriurèse est élevée ou si le rapport Na^+/K^+ est >1 malgré l'absence de perte de poids, une prise sodée excessive doit être recherchée.

En cas de diurèse sodée insuffisante, les doses de diurétiques doivent être augmentées progressivement.

2-2-3-Traitement de l'infection du liquide d'ascite

L'amélioration des critères diagnostiques d'ILA et la réalisation d'un traitement antibiotique adapté ont permis de considérablement améliorer le pronostic au cours de ces 25 dernières années [187]. Le traitement anti-infectieux doit être débuté en urgence en cas de suspicion d'ILA, sans attendre les résultats de la culture du liquide d'ascite. En raison du délai d'isolement des bactéries, l'antibiothérapie initiale est empirique, reposant sur les données bactériologiques découlant des connaissances physiopathologiques de l'infection. Ainsi, les antibiotiques utilisés doivent diffuser largement et rapidement dans l'ascite et être actifs principalement sur les bacilles à Gram négatif mais aussi sur les cocci à Gram positif, et notamment les streptocoques.

Actuellement, les schémas thérapeutiques les mieux validés utilisent des antibiotiques appartenant à la classe des céphalosporines de troisième génération. Le céfotaxime utilisé à la dose de 4 à 6 g/j par voie intraveineuse pendant une durée minimale de 5 jours permet d'obtenir des taux de guérison d'environ 80 % [269]. Le principal inconvénient de l'utilisation du céfotaxime est la nécessité d'une administration parentérale. Des alternatives thérapeutiques sont possibles, notamment l'amoxicilline/clavulanate à la dose de 1g/0,125g toutes les 6 heures ou un antibiotique de la classe des fluoroquinolones (ciprofloxacine, ofloxacine ou

moxifloxacine) [270, 271]. Ces antibiotiques ont l'avantage de pouvoir être débutés par voie intraveineuse puis relayés par voie orale. En l'absence de tout signe de gravité, le traitement peut également être débuté par voie orale [271].

La guérison de l'infection est définie par une disparition des signes cliniques, un nombre de polynucléaires neutrophiles $< 250/\text{mm}^3$ dans l'ascite et une culture négative de l'ascite. Une diminution importante du nombre des polynucléaires dans l'ascite (50 % est un seuil couramment admis, mais non validé) 48 heures après le début du traitement est en faveur de l'efficacité du traitement antibiotique. En l'absence d'amélioration rapide, la mortalité des patients est très élevée. Une réévaluation du malade et de l'infection est nécessaire pour éliminer une péritonite secondaire ou modifier l'antibiothérapie.

Le traitement prophylactique est indiqué chez des malades atteints de cirrhose ayant un risque particulièrement élevé d'infection, notamment les malades ayant une ascite pauvre en protides ($< 10 \text{ g/l}$), une antibioprophylaxie par norfloxacine à la dose de 400mg/j au long cours entraîne une diminution significative du taux d'infection du liquide d'ascite [272].

3-1-Traitement du syndrome hépato-rénal

Le traitement du SHRse rapprochant actuellement le plus de l'idéal est naturellement la transplantation hépatique. En pratique, le délai d'obtention d'un organe est souvent long. Les traitements permettant d'améliorer le pronostic, dans l'attente de la transplantation, revêtent donc une grande importance. Il s'agit d'approches pharmacologiques, mais aussi d'approches « mécaniques » invasives (dérivations porto-systémiques) et de techniques de suppléance de la fonction rénale.

Il est important de noter que le SHR ne présente que 15-20 % des cas d'insuffisance rénale chez les personnes cirrhotiques et que l'hypovolémie, la nécrose tubulaire aiguë et la toxicité rénale iatrogène restent les principales causes d'insuffisance rénale dans cette population [273, 274].

L'approche initiale à l'évaluation de la dégradation brutale de la fonction rénale chez un patient cirrhotique comprend : l'exclusion des causes iatrogènes ou autres de l'insuffisance rénale, l'évaluation et le traitement d'une septicémie, et l'exclusion d'une déplétion volumique par un traitement d'épreuve par l'albumine (1 g/kg ou jusqu'à 100 g en IV) [275] avant de procéder à des mesures plus spécifiques.

L'efficacité de la terlipressine a été examinée dans des études préliminaires ou rétrospectives, uni- ou multicentriques [276, 277-279], mais aussi dans une étude prospective randomisée [280]. A des doses variant de 2 à 12 mg par jour, elle permet en général une amélioration significative de la clairance de la créatinine et de la créatininémie, de la diurèse et de la natriurèse. L'association à des perfusions d'albumine semble en améliorer l'efficacité [280, 281]. La survie à un mois varie, selon les études, entre 36 et 69 %, et a permis d'amener 13 à 38 % des patients jusqu'à une transplantation hépatique [276, 281, 282]. Les effets indésirables, identiques à ceux qui sont observés avec l'ornipressine, sont moins fréquents.

L'albumine fait figure de solution idéale pour l'expansion volémique en cas de cirrhose, en raison de sa supériorité sur les colloïdes de synthèse dans la prévention de l'aggravation aiguë de la dysfonction circulatoire résultant d'une ILA ou d'une paracentèse de grand volume. Cet effet bénéfique peut être en relation avec son effet oncotique prolongé, mais il est possible que les propriétés de liaison et de capture de médiateurs vasodilatateurs de la molécule jouent un rôle. Toutefois, l'expansion volémique seule ne procure pas d'amélioration de la fonction rénale en cas de SHR, cet

échec constituant d'ailleurs un critère diagnostique majeur. Les perfusions d'albumine humaine isolées sont inefficaces. En revanche, des données suggèrent qu'elles puissent accroître l'efficacité des agents vasoconstricteurs, sans que ce soit formellement démontré [282].

Le support théorique de l'utilisation du TIPS dans le SHR est à la fois le retour au compartiment veineux central du sang séquestré dans le territoire splanchnique, et la réduction de la vasodilatation splanchnique entretenue par différents médiateurs. Malheureusement, la mise en œuvre de cette technique peut s'accompagner d'une aggravation de la fonction hépatocellulaire, de l'apparition ou de la majoration d'une encéphalopathie hépatique. Cette technique pourrait avoir un intérêt en complément d'un traitement pharmacologique efficace pour tenter d'obtenir une quasi-normalisation de la fonction rénale, avec diminution de l'activité des systèmes vasoconstricteurs endogènes [283]. Au total, le TIPS a une efficacité claire, surtout dans le SHR de type 2 pour tenter d'assécher l'ascite et d'enrayer la progression de l'insuffisance rénale. Il pourrait également être utilisé dans le SHR de type 1 chez les patients ne présentant pas une atteinte trop évoluée de la fonction hépatique [284].

Dans le SHR, l'hémodialyse conventionnelle et l'hémofiltration n'ont pas d'autre intérêt que de suppléer le rein défaillant et de prévenir les complications (hyperkaliémie, acidose métabolique, surcharge hydrosodée, saignement digestif...) dans l'attente d'une transplantation hépatique.

Le système MARST[™] est un système de suppléance artificielle du foie reposant sur l'utilisation d'un dialysat enrichi en albumine, permettant l'épuration de toxines à forte affinité pour les protéines accumulées au cours de l'insuffisance hépatique. Ce système doit être réservé à une utilisation ponctuelle en suppléance transitoire dans l'attente d'une transplantation hépatique imminente [288, 285].

La transplantation hépatique constitue le traitement de choix chez le patient éligible. En cas de succès, elle corrige à la fois l'hypertension portale et l'insuffisance hépatocellulaire. La reprise de la fonction rénale est habituelle en cas de bonne fonction du greffon, avec amélioration progressive du débit de filtration glomérulaire et disparition des anomalies circulatoires et neurohormonales [286, 287].

4 - 1 - Traitement de l'encéphalopathie hépatique

Selon les recommandations américaines (ACG) de 2001 [289], les patients présentant une EH évoluée (coma) sont à prendre en charge en service de réanimation. Des mesures spécifiques comme une intubation trachéale et une ventilation assistée sont à considérer.

La plupart des facteurs précipitant l'encéphalopathie peuvent être corrigés et un traitement approprié s'associe à une amélioration rapide, sans séquelles (Tableau X).

Tableau X. *Facteurs précipitants une encéphalopathie hépatique chez un patient cirrhotique et traitement correspondant [201].*

Facteur déclenchant	Traitement
Infection (ascite, urines, poumon)	Antibiothérapie
Hémorragie gastro-intestinale	Hémostase endoscopique, médicament vasoactif, antibiothérapie préventive
Prise de médicaments sédatifs	Arrêt du médicament
Troubles métaboliques Hyponatrémie (liée aux diurétiques + + +)	Correction des troubles métaboliques, arrêt des diurétiques
Hypoglycémie	Soluté glucosé
Déshydratation ± insuffisance rénale Diurétiques	Remplissage vasculaire, arrêt des médicaments

Une restriction protidique prolongée doit être évitée du fait du risque de dénutrition et en particulier de malnutrition (apport recommandé variant de 1 à 1,5 g de protéines/kg/jour). En cas d'EH chronique, un apport protéique maximal incluant plutôt des protéines d'origine végétale ou des produits laitiers est à privilégier [289].

Les disaccharides non absorbables (lactulose) ont longtemps été utilisés dans le traitement de l'encéphalopathie hépatique. Le principe de leur utilisation repose sur leur capacité à inhiber la production bactérienne d'ammoniaque et à « trapper » l'ammoniaque dans la lumière digestive.

Il a toutefois été récemment démontré que les disaccharides ne permettaient pas d'améliorer l'encéphalopathie hépatique ni la mortalité des patients cirrhotiques. Le lactulose n'est donc pas recommandé comme traitement de l'encéphalopathie hépatique [290]. Il a de plus la propriété d'induire une diarrhée, potentiellement à l'origine d'une déshydratation et d'une insuffisance rénale. Cependant, en pratique clinique on continue à utiliser le lactulose comme traitement de l'encéphalopathie hépatique dans la plupart des centres.

L'antibiothérapie permet, en théorie, de diminuer le nombre de bactéries digestives à l'origine de la production d'ammoniaque. L'efficacité de la néomycine (antibiotique non absorbé) sur l'amélioration de l'encéphalopathie n'a pas été démontrée. La néomycine présente en outre les effets secondaires des aminosides en raison d'un faible passage systémique, en particulier une néphrotoxicité [291]. Le métronidazole et la rifaximine (rifamycine non absorbée) entraînent moins d'effets secondaires, ils sont toutefois peu efficaces.

D'autres traitements visant à diminuer l'ammoniémie ont fait l'objet d'études contrôlées : le benzoate de sodium, la L-ornithine-L-aspartate, la lévocarnitine et

l'acarbose. Au total, ces substances diminuent significativement les taux sanguins d'ammoniaque, mais leur efficacité sur l'encéphalopathie hépatique n'a pas été clairement démontrée [292].

Un déficit en zinc (cofacteur du cycle de l'urée) est fréquemment mis en évidence chez les patients cirrhotiques mal nourris et dénutris. Cette carence est à dépister et à corriger (220 mg x2/jour) même si dans la littérature, les résultats des quelques études concernant une supplémentation en zinc restent contradictoires (certaines études ayant montré un effet de l'apport en zinc sur l'EH et d'autres aucun effet). Il réduirait l'absorption des autres cations divalents [289].

Le flumazénil est une substance antagoniste spécifique des benzodiazépines. Il améliore significativement l'encéphalopathie [293] chez les patients cirrhotiques. Il doit toutefois être administré de façon continue et son effet bénéfique cesse à l'arrêt de son administration. Le flumazénil a peut-être un intérêt chez les patients cirrhotiques dont l'encéphalopathie a été précipitée par la prise de benzodiazépines. Aucune donnée dans la littérature ne permet de préconiser ce traitement à titre systématique chez les patients cirrhotiques ayant une encéphalopathie hépatique. Les substances dopaminergiques (bromocriptine, lévodopa) sont inefficaces.

Il a été montré que la présence de larges shunts spléno-rénaux ou spléno-gastro-rénaux pouvait être associée à des épisodes d'EH importante post-TIPS. Dans ces cas particuliers, l'occlusion partielle du shunt par différentes techniques de radiologie interventionnelle, comme l'utilisation d'endoprothèse vasculaire (stent), a été décrite dans différentes publications [294-297].

Les systèmes d'épuration extrahépatique (systèmes MARS™ et Prometheus™, dialyse par simple passage d'albumine ou SPAD™) ont pour principe d'éliminer des toxines endogènes qui s'accumulent dans l'organisme à cause de l'insuffisance hépatique.

Même si le traitement par le système MARS™ s'accompagne parfois d'une amélioration neurologique significative, l'amélioration n'est pas durable. En terme pronostique, l'intérêt du système MARS™ par rapport aux mesures conventionnelles pour la prise en charge de l'encéphalopathie est incertain. Il pourrait être intéressant chez les patients pour lesquels une transplantation hépatique est envisagée à court terme [298].

Une transplantation hépatique peut être indiquée lorsqu'il existe des épisodes itératifs d'encéphalopathie hépatique spontanée, sans facteur déclenchant retrouvée ou en cas d'encéphalopathie chronique. Dans la majorité des cas, elle s'accompagne d'une disparition complète et définitive de l'encéphalopathie. Chez quelques patients transplantés pour encéphalopathie chronique, il peut persister des troubles neurologiques [299].

XI. Pronostic

Selon les conclusions de la conférence de consensus internationale de Baveno IV [218], il n'existe pas de modèle pronostic adéquat de l'hypertension portale, et les caractéristiques individuelles sont insuffisantes pour établir un pronostic.

Néanmoins, quatre stades cliniques d'HTP, de sévérité croissante ont été identifiés (Tableau XI).

Tableau XI. *Classification de D'amico de l'hypertension portale [218, 300].*

	Stade	Caractéristiques	Mortalité à 1 an
Cirrhose compensée	I	Pas d'ascite, pas de varices	1%
	II	Varices, pas d'ascite	3.4%
Cirrhose décompensée	III	Ascite plus ou moins varices	20%
	IV	Hémorragie plus ou moins ascites	57%

Par ailleurs, la classe de Child-Pugh (Tableau XII), une hémorragie active à l'endoscopie, le gradient de pression à la veine hépatique, une infection, une insuffisance rénale, la sévérité du 1^{er} épisode hémorragique, la présence d'une thrombose de la veine porte ou d'un CHC ont été identifiés comme étant des indicateurs de mauvais pronostic.

Tableau XII. *Classification de Child-Pugh [301].*

Paramètres	1 Point	2 points	3 points
Albumine (g/l)	>35	28-35	<28
TP	>55%	45-55%	<45%
Bilirubine (mg/l)	<35	35-50	>50
Ascite	Absente	Minime	Importante
Encéphalopathie	Absente	Grade I-II	Grade III-IV
Interprétation			
	Stade A : 5-6 pts	Stade B : 7-9 pts	Stade C : 10-15 pts
Survie à 1 an	100%	81%	45%
Survie à 2 ans	85%	57%	35%

Les hémorragies digestives par rupture de VO constituent la deuxième cause de mortalité du cirrhotique [302]. Vingt à 40 % des décès surviennent dans l'année qui suit l'épisode hémorragique, et le taux de mortalité est de 15 à 30 % à 6 semaines [303] et de 50 % chez des malades de stade Child-Pugh C [304]. La gravité d'une hémorragie digestive ne peut être dissociée de la gravité de la cirrhose qui est appréciée par le degré d'insuffisance hépatocellulaire. L'épisode hémorragique peut aggraver la fonction hépatique et décompenser l'hépatopathie sous-jacente.

Le décès n'est pas lié à l'hémorragie elle-même (perte sanguine initiale), car il y a rarement une hypovolémie aiguë et massive, mais dû aux complications comme les infections, l'encéphalopathie hépatique, la dégradation de l'insuffisance hépatique et l'insuffisance rénale.

La survie secondaire à l'épisode hémorragique s'est améliorée en 40 ans, et est passée de 45 à 60 % grâce à plusieurs attitudes : une évaluation rapide de la gravité (facteurs pronostiques identifiés), une prise en charge non spécifique (réanimation adaptée),

l'introduction en urgence et précoce d'un traitement médical spécifique de l'hémorragie digestive [305,306].

L'étude prospective de Singh et al. [307] montre que l'insuffisance hépatocellulaire évaluée par le score de Child Pugh et par le model for end stage liver disease (MELD) (Tableau XIII) est le principal facteur pronostique de la survie à court terme et de la survenue des complications. D'autres facteurs de gravité semblent être des facteurs pronostiques indépendants (étude de cohorte) : l'hémorragie active, la fonction rénale, une transfusion massive supérieure à 5 culots globulaires, un état de choc initial et une intubation trachéale [308]. L'étiologie de la cirrhose et les antécédents d'hémorragies ne semblent pas être des facteurs pronostiques indépendants [309]. Dans une méta-analyse [310], la survenue d'une infection était associée à la récurrence hémorragique et à une mortalité plus importante.

Tableau XIII. Score MELD [311, 312, 313].

Définition du score MELD	
Le score MELD (Model for End-Stage Liver Disease) est basé sur un algorithme impliquant la créatininémie, la bilirubinémie et l'INR. L'intérêt essentiel du modèle est la prédiction de la survie à 3 mois en situation d'hépatopathie sévère. Ce score est devenu, aux États-Unis, la référence pour l'attribution des greffons hépatiques, la mortalité sur liste d'attente étant directement corrélée au score MELD.	
Calcul du score MELD	
$MELD = 3,78 \times \ln(\text{Bilirubinémie}(\text{mg/dl})) + 11,2 \times \ln(\text{INR}) + 9,75 \times \ln(\text{créatinémie}(\text{mg/dl})) + 6,43$ - Le score maximum pour le score de MELD est de 40. Toutes les valeurs supérieures à 40 reçoivent un score de 40 - Si le patient a été dialysé à deux reprises au cours des 7 derniers jours, la valeur de la créatinine sérique utilisée doit être de 4,0 mg/dl. - Toute valeur inférieure à 1 reçoit la valeur 1.	
Interprétation du score MELD	
Score MELD	Mortalité à 3 mois
40	71.3 %
30-39	52.6 %
20-29	19.6 %
10-19	6 %
< 9	1.9 %

L'ascite apparaît chez 30 % des malades atteints de cirrhose. La première poussée d'ascite constitue un événement majeur dans l'histoire naturelle de la cirrhose, le taux de survie à 1 et 5 ans s'abaissant respectivement à 50 % et 20 %. Dix pour cent des malades ascitiques développent une ascite réfractaire. La survenue d'une ascite réfractaire au cours d'une cirrhose est souvent le reflet d'une insuffisance

hépatocellulaire sévère. La survie de ces malades est de 40 à 60 % à 1 an et de 20 à 40 % à 2 ans [314].

L'infection du liquide d'ascite est une complication fréquente et grave. Elle survient chez 8 à 25 % des malades hospitalisés pour ascite. Le pronostic s'est beaucoup amélioré ces 20 dernières années. Le taux des guérisons est de l'ordre de 80 % et la mortalité hospitalière est en dessous de 30 % [314].

Chez le malade ascitique à fonction rénale initialement normale, la probabilité de survenue d'un syndrome hépato-rénal a été évaluée à 10 % à 1 an, et à 39 % à 5 ans. Chez les malades ayant un syndrome hépato-rénal de type I, la mortalité à 15 jours est estimée à 80 % [315].

Les complications pleuro-pulmonaires sont beaucoup plus rares. Ces complications sont graves puisque la mortalité à 3 ans des malades atteints d'un syndrome hépato-pulmonaire et oxygène-dépendants est de 90 %, et la moyenne de survie des malades ayant un syndrome porto-pulmonaire sévère est actuellement inférieure à 2 ans [301].

Le carcinome hépatocellulaire est devenu la complication mortelle la plus fréquente de la cirrhose. En France, le taux de mortalité par carcinome hépatocellulaire chez l'homme a été multiplié par 4. Cela est expliqué essentiellement par la conjonction de 2 facteurs : une diminution de la mortalité due aux autres complications de la cirrhose (infection du liquide d'ascite, hémorragies d'hypertension portale) et à une augmentation de la fréquence secondaire à l'accroissement du nombre de cirrhoses en rapport surtout avec l'infection par le virus de l'hépatite C [316].

Contrairement aux autres complications, il existe très peu d'études qui se sont intéressées au pronostic propre de l'encéphalopathie hépatique, alors qu'il s'agit d'une complication fréquente et potentiellement grave de la cirrhose. On estime que la survie des patients cirrhotiques après un premier épisode d'encéphalopathie hépatique, en

présence ou non d'une autre complication, est de l'ordre de 40 % à un an et de 15 à 20 % à trois ans [317, 318]. Le pronostic à court terme d'un patient cirrhotique encéphalopathe admis en réanimation n'a pas été spécifiquement étudié. La difficulté de mener ce type d'étude vient du fait que l'encéphalopathie est le plus souvent associée à une ou plusieurs autres complications sévères de la cirrhose et le pronostic est alors plus directement relié aux complications intercurrentes.

Deuxième partie

I-Introduction

Il s'agit d'une étude rétrospective colligeant 1107 cas d'hypertension portale diagnostiqués au service d'Hépatogastroentérologie du CHU Hassan II de FES entre janvier 2001 et août 2010.

II- Objectifs

L'objectif principal de l'étude :

- Ø Décrire les caractéristiques épidémiologiques, clinico-biologiques, radiologiques, endoscopiques et thérapeutiques de l'hypertension portale et ses complications.

Les objectifs secondaires :

- Ø Déterminer les facteurs prédictifs de mortalité hospitalière des patients cirrhotiques ayant une hypertension portale.
- Ø Comparer les caractéristiques cliniques, biologiques ainsi que la survenue des complications entre les groupes des cirrhoses virales B, C et les hépatopathies chroniques Non-B Non-C.

III - Matériel et méthodes

1 - Critères d'inclusions et d'exclusions

Ont été inclus dans l'étude les patients présentant au moins un signe d'hypertension portale clinique (ascite, splénomégalie, circulation veineuse collatérale), endoscopique (varices œsophagiennes et/ou gastriques, gastropathie congestive), échographique (dilatation des veines porte et/ou splénique, reperméabilisation de la veine ombilicale).

Tout patient n'ayant pas au moins un signe d'HTP a été exclu de l'étude.

2 - Description des patients

Les dossiers des malades qui ont été inclus dans cette étude ont été analysés et les informations ont été recueillies sur une fiche préétablie (Annexe I).

3 - Analyse statistique

Nous avons utilisé les statistiques descriptives usuelles pour caractériser les patients étudiés : moyennes, déviations standards, médiane, extrêmes. Les comparaisons de deux variables indépendantes à distribution normale ont été effectuées au moyen du test (t) de Student alors que les comparaisons de plus de deux moyennes ont reposées sur l'analyse de la variance (ANOVA). Quand l'analyse de la variance a montré une différence statistique significative, la comparaison entre les deux groupes a été réalisée en utilisant le test de Bonferroni Dunn's. La comparaison des variables quantitatives indépendantes à plus de deux échantillons n'ayant pas une distribution normale a reposé sur le test de Kruskal-Wallis. Les comparaisons des

variables qualitatives indépendantes ont été effectuées par le test du χ^2 , et en cas de non-validité de ce test, la comparaison de deux pourcentages a été effectuée par le test exact bilatéral de Fisher. Une analyse multivariée a été réalisée suivant une technique de régression logistique pas à pas ascendante incluant tous les variables dont le seuil de signification était inférieur à 0.2 en analyse univariée. Dans tous les tests statistiques, le risque d'erreur α a été fixé à 0,05. Les données ont été analysées avec le logiciel Epi Info™ 3.5.1.

IV-Résultats

1-Description des patients

1-1-Age et sexe

Mille cent sept patients ont été inclus dans cette étude. Leur âge moyen au moment de diagnostic était de $52,1 \pm 17.2$ ans avec des extrêmes de 12 et 96 ans. Le sexe ratio était 0.91 avec 575 (52.1 %) femmes et 527 (47.8 %) hommes.

1-2-Répartition géographique

Plus de la moitié des patients ($n = 580$) étaient de la province de Fès, suivie par la province de Tounate (13.6 % ($n = 144$)), Sefrou (8.7 % ($n = 93$)), Taza (7.8 % ($n = 83$)), Méknès (3.6 % ($n=39$)), El Hoceima (1.3 % ($n = 14$)), Boulmane (1.2 % ($n = 13$)), Nador (1.1 % ($n = 12$)), et enfin Berkane (0.9 % ($n = 10$)).

La plupart des patients (75.1 % ($n = 805$)) étaient issus d'un milieu urbain, alors que 24.8 % ($n = 266$) étaient issus d'un milieu rural.

1-3-Mode d'admission

Quarante pourcent ($n = 448$) des patients ont été référés dont 63 % ($n = 268$) l'étaient du secteur privé, 27 % ($n = 115$) d'autres hôpitaux, alors que seulement 2,5 % ($n = 11$) étaient référés par des centres de santé.

Soixante deux pourcent ($n = 479$) des patients ont été admis par le biais des urgences, 34.3 % ($n = 266$) ont été hospitalisés sur rendez-vous, et 3.8 % ($n = 30$) ont été transférés d'autres services.

La durée d'hospitalisation variait entre 1 et 61 jours. La durée d'hospitalisation moyenne était $9.9 \pm 8.5j$.

1-4-Antécédents

Un antécédent d'hémorragie digestive était présent chez 16.9 % (n = 188) des cas, 6.3 % (n = 70) des patients étaient éthyliques, un antécédent d'un ou plusieurs épisodes d'ictère a été retrouvé chez 22.4 % (n = 248) des patients, alors qu'une notion de transfusion, de tatouage, de soins dentaires ont été retrouvés chez 6.1 % (n = 68), 7 % (n = 78), 7 % (n = 78) des patients respectivement.

1-5-Circonstances de découvertes (Tableau I)

Tableau I. *Les circonstances de découverte de l'hypertension portale.*

Mode de présentation	n	%
Ascite	611	55.2
Hématémèse	441	39.8
Splénomégalie	386	34.9
Ictère	244	22
Au cours d'un bilan biologique	216	19.5
CVC	215	19.4
OMI	194	17.5
Hépatomégalie	152	13.7
Encéphalopathie hépatique	84	7.6
Flapping Tremor	60	5.4
Angiomes stéllaires	48	4.3
Erythrose palmaire	47	4.2
Per opératoire	40	3.6

Cinquante cinq pourcent (n = 611) des patients à l'admission avaient une ascite, 39.8 % (n = 441) des cas se sont présentés pour hématémèse. Une splénomégalie, une circulation veineuse collatérale ont été objectivés chez 34.9 % (n = 386) et 19.4 % (n = 215) des cas respectivement. Un ictère était présent dans 22 % (244) des cas, une hépatomégalie dans 13.7 % (152) des cas. Sept pourcent (n = 84) des patients avaient des signes cliniques d'encéphalopathie hépatique dont 51.7 % était stade I, 46.4 %

stade II et seulement 1.7 % était stade III. L'hypertension portale était découvert fortuitement (Per opératoire, au cours d'un bilan biologique ou radiologique) dans 23.1 % (n = 256) des cas. Les autres signes cliniques tel que l'angiome stéllaire, l'érythrose palmaire étaient peu fréquents.

2-Bilan biologique

Les paramètres biologiques des patients sont indiqués dans le tableau II.

Tableau II. *Caractéristiques biologiques des patients ayant une hypertension portale.*

Paramètres biologiques	n	Moyenne $\pm$ DS	Médiane (IQR)	Extrémités
Hb (g/l)	978	9.5 $\pm$ 3.05	9.6 (7.3-11.8)	[1.5-20]
GB ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1033	6.4 $\pm$ 11.10	5 (3.3-7.6)	[0.3-292.4]*
Plaquettes ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	978	155.7 $\pm$ 99.44	106 (70-155.75)	[7-981]**
TP (%)	916	67.9 $\pm$ 21.49	65 (52-88)	[10-100]
Albumine (g/l)	195	31.3 $\pm$ 7.72	30.9 (25.7-36.265)	[12.7-49.4]
ALAT (UI/l)	870	55.1 $\pm$ 54.60	38 (22-65)	[3-420]
ASAT (UI/l)	861	74.4 $\pm$ 62.29	56 (34-93)	[2-440]
BiliT (mg/l)	617	29.2 $\pm$ 47.13	15 (10-25)	[2.2-536]
PAL (UI/l)	359	299 $\pm$ 274.39	225 (138-355.5)	[8.4-2000]
γ GT (UI/l)	340	88.4 $\pm$ 117.90	52.5 (24-101)	[3-1125]
α FP (ng/ml)	235	1143.5 $\pm$ 6335.76	6.11 (2.41-29.23)	[0.46-70810]
Créatinine (mg/l)	836	9.6 $\pm$ 7.93	8 (6.1-10.8)	[0.59-89.4]
Na (meq/l)	599	135.8 $\pm$ 6.31	136 (132.85-140)	[104-162]

* GB à 300/mm³ : patient ayant une aplasie médullaire.

GB à 292400/mm³ : patient ayant une leucémie myéloïde chronique.

**Plaquettes à 981000/mm³ : patient ayant une thrombocythémie essentielle.

Chez les malades cirrhotiques 19.2 % (n = 25) des cas étaient stade A, 54.6 % (n = 71) étaient stade B et 26.1 % (n = 34) étaient Child C.

Tableau III. Les anomalies hématologiques chez les patients ayant une hypertension portale.

	n	%
Anémie ^a	786	80.6
Leucopénie ^b	376	36.3
Thrombopénie ^c	722	73.8

^aHémoglobine : ≤ 11.5 g/l chez les femmes, ≤ 13.5 g/l chez les hommes.

^bLeucocytes : ≤ 4000/mm³.

^cPlaquettes : ≤ 150000/mm³.

Quatre vingt pourcent des patients étaient anémiques, 73.8 % avaient une thrombopénie, tandis que 36.3 % avaient une leucopénie (Tableau III).

3-Bilan d'imagerie

Au cours du bilan d'imagerie, 1031 (93.1 %) patients ont eu une échographie abdominale. Une tomodensitométrie abdominale a été réalisée chez 54 (4.8 %) patients et seulement 5 (0.4 %) patients ont bénéficié d'un examen par imagerie à résonance magnétique (IRM) hépatique.

3-1-Echographie

L'échographie abdominale a montré une dysmorphie hépatique dans 31.4 % (n = 281) des cas, une atrophie dans 20.6 % (n = 185) des cas et une hépatomégalie dans 12.9 % (n = 116) des cas. Une hétérogénéité du parenchyme hépatique et des contours irréguliers ont été signalés chez 63.6 % (n = 576) et 67.4 % (n = 544) des patients respectivement.

Un nodule hépatique était présent chez 14.4 % (n = 160) des patients. Sa taille moyenne était de 44.7 ± 33.5 mm (valeurs extrêmes [5–161]). Trente quatre pourcent (n = 55) des patients ayant un nodule hépatique ont bénéficié d'un complément TDM et/ou IRM qui a objectivé un aspect suspect de CHC chez 68.5 % (n = 38) d'entre eux.

Le tronc porte était dilaté dans 49.8 % (n = 404) des cas. Une thrombose de la veine porte a été suspectée dans 12.6 % des cas (n = 140), des veines sus-hépatiques dans 1.2 % (n = 14) des cas et de la veine cave inférieure dans 0.6 % (n = 7) des cas.

Des voies de dérivation étaient visibles chez 69.7 % des patients, 17 % (n = 291) d'entre eux avaient des dérivations spléno-rénales, 6 % (n = 67) avaient une veine ombilicale reperméabilisée, 1.9 % (n = 22) des patients avaient des dérivations coronaires stomachiques, 1.5 % (n = 17) avaient des dérivations cystiques et 1.3 % (n = 15) avaient des dérivations péripancréatiques.

Les veines sus-hépatiques et la veine cave inférieure étaient thrombosées dans 1.8 % (n = 14) et 1 % (n = 7) des cas respectivement.

Une splénomégalie a été objectivée dans 75.6 % (n = 716) des cas, dont 95.3 % (n = 502) étaient homogènes et 4.6 % (n = 26) étaient hétérogènes. La taille moyenne de la rate était de 16.8 ± 3 cm (valeurs extrêmes [8.6-27cm]).

Un épanchement intra-péritonéal était présent chez 71.3 % (n = 695) des patients. L'ascite était discrète dans 19.5 % (n = 190) des cas, de moyenne abondance dans 21.6 % (n = 211) des cas et importante dans 30.1 % (n = 294) des cas.

3-2-Doppler hépatique

Un doppler hépatique a été réalisé chez 45.7 % (n = 506) des malades. Le flux était hépatofuge dans la veine porte chez 7.4 % (n = 27) des patients et la vitesse était diminuée dans 60.7 % (n = 272) des cas. Les autres patients avaient un flux hépatopète et une vitesse normale.

3-3-TDM/IRM

Une tomodensitométrie a été réalisée chez 11.3 % (n = 126) des patients, alors que l'IRM n'a été réalisée que chez 5 patients (0.4 %).

La TDM et/ou l'IRM ont objectivé une thrombose de la veine porte dans 1.4 % (n = 26) des cas. Il s'agissait de thrombose totale dans 61.5 % (n = 16) et de thrombose partielle de la veine porte dans 38.4 % (n = 10).

La TDM et/ou l'IRM ont montré un bloc siégeant sur les veines sushépatiques et/ou sur la veine cave inférieure chez 1.4 % (n = 16) des patients.

Ce complément a objectivé également un ou plusieurs nodules hépatiques, dont l'aspect était en faveur du CHC dans 3.4 % (n = 38) des cas.

3-4-Radiographie du thorax

Une radiographie du thorax a été réalisée chez 57.1 % (n = 638) des patients, qui a objectivé un hydrothorax chez 14.8 % (n = 95) des patients. Cet épanchement pleural était localisé à droite dans 74.5 % (n = 44) des cas, à gauche dans 18.6 % (n = 11) des cas et bilatéral dans 6.7 % (n = 4) cas.

4-Aspects endoscopiques

Une fibroscopie oeso-gastro-duodénale a été réalisée chez 90.9 % (n = 1007) des patients. Celle-ci montrait la présence des varices œsophagiennes dans 87.5 % (n = 882) des cas dont 18 % (n = 157) étaient stade I, 49 % (n = 427) stade II et 33 % (n = 185) stade III. Des signes rouges ont été objectivés dans 17 % (n = 173) des cas. Des varices gastriques ont été retrouvées dans 16.3 % (n = 181) cas dont 56 % (n = 37)

étaient GOV1, 24.2 % (n = 16) GOV2, 18.1 % (n = 12) IGV1 et 1.5 % (n = 1) IGV2. Une gastropathie congestive a été signalé dans 19 % (n = 211) des cas.

5-Etiologies

La cirrhose constituait 97.8 % des étiologies de l'hypertension portale. Cette cirrhose était post virale C dans 41.1 % (n = 289) des cas, post virale B dans 18.5 % (n = 98) des cas, liée à une maladie alcoolique dans 2.1 % (n = 24) des cas, une cirrhose biliaire primitive dans 0,9 % (n = 11) des cas, Non-B Non-C dans 18.6 % (n = 206) des cas.

L'hypertension portale était secondaire à une thrombose de la veine porte et au syndrome de Budd-Chiari dans 7.7 % (n = 97) et 2.2 % (n = 25) des cas respectivement. La leucémie myéloïde chronique était responsable de l'hypertension portale chez 3 patients (0.3 %) par infiltration lymphoïde périportale et des thromboses intraportales liées à la thrombophilie.

6-Traitement

Un traitement diurétique a été administré dans 45.5 % (504) des cas.

Quarante pourcent (n = 445) des malades ont reçus un traitement β -Bloqueurs dont 53.4 % (n = 237) en prévention primaire et 46.5 % (n = 206) en prévention secondaire. Trente trois pourcent (n = 365) des patients ont bénéficié d'une ligature des varices œsophagiennes, 0.5 % (n = 6) d'entre eux ont eu une ligature en prévention primaire, 30.5 % (n = 338) ont eu une ligature en prévention secondaire tandis que 7.4 % (n = 83) ont eu une ligature à but hémostatique hémostatique.

Une sclérothérapie a été réalisée dans 1.6 % (n = 18) des cas, alors que seulement deux patients ont bénéficié d'une dérivation chirurgicale.

7-Complications

69 % (n = 764) des patients ont présenté une décompensation ascitique, 46.7 % (n = 517) ont présenté une décompensation hémorragique. Une encéphalopathie hépatique est survenue dans 12.1 % (n = 135) des cas, 4.1 % (n = 45) des patients ont présenté une infection du liquide d'ascite, un carcinome hépatocellulaire a été objectivé dans 4.5 % (n = 50) des cas, une hyponatrémie et un hypersplénisme sont survenues respectivement chez 15.7 % (n = 94) et 65 % (n = 720) des patients.

8-Mortalité

La mortalité intrahospitalière était de 8.7 % (97 décès), le recul variait entre 1 et 216 mois, le recul moyen était 23.4 ± 35.8 mois.

9-Etude de la mortalité intrahospitalière

Tableau IV. Comparaison du sexe et l'âge entre les patients décédés et les survivants.

	Non décédés n = 984	Décédés n = 96	p
Sexe ratio H/F	0.9	1.2	0.178
Age	52.2 $\pm$ 17.17	55.8 $\pm$ 14.39	0.049

Les facteurs associés à la mortalité intrahospitalière chez les malades cirrhotiques (Tableau IV, V) étaient l'âge élevé (p = 0.049), ainsi que les motifs d'admissions pour encéphalopathie hépatique, hématomèse (p < 0.0001), méléna, ictère et ascite (p = 0.001).

Tableau V. Comparaison des motifs d'hospitalisation entre les patients décédés et les survivants.

	Non décédés	Décédés	p
	n = 984	n = 96	
Asthénie	17.1%	18.8%	0.678
Fièvre	12.3%	16.7%	0.219
Hématémèse	38.0%	59.4%	< 0.0001
Méléna	27.2%	42.7%	0.001
Ictère	20.6%	35.4%	0.001
Ascite	53.7%	71.9%	0.001
OMI	17.3%	21.9%	0.260
Encéphalopathie	6.4%	21.9%	< 0.0001

Tableau VI. Comparaison des paramètres biologiques entre les patients décédés et les survivants.

	Non décédés		Décédés		p
	n	Moyenne $\pm$ DS	n	Moyenne $\pm$ DS	
Hb (g/l)	865	9.6 $\pm$ 3.05	87	9.1 $\pm$ 3.16	0.126
GB ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	918	6.2 $\pm$ 11.61	90	8.8 $\pm$ 5.43	0.035
Plaquettes ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	867	129.3 $\pm$ 99.92	85	133.8 $\pm$ 83.31	0.689
TP (%)	812	69 $\pm$ 20.93	81	56.1 $\pm$ 23.47	< 0.0001
Albumine (g/l)	168	31.8 $\pm$ 7.55	17	24.5 $\pm$ 5.5	0.000
Bilirubine totale (mg/l)	541	26.6 $\pm$ 43.73	56	58.9 $\pm$ 70.79	< 0.0001
Créatinine (mg/l)	740	9.3 $\pm$ 7.39	72	14.6 $\pm$ 11.91	< 0.0001
Na (meq/l)	525	136.3 $\pm$ 5.74	58	131.5 $\pm$ 9.02	< 0.0001

Parmi les paramètres biologique analysés en univarié (Tableau VI), des associations significatives avec la mortalité ont été objectivés pour les taux élevés des globules blancs ($p = 0.035$), de la bilirubine totale ($p < 0.0001$) et de la créatinémie ($p < 0.0001$), ainsi que les taux bas du TP ($p < 0.0001$), d'albumine ($p = 0.000$) et de la natrémie ($p < 0.0001$).

Tableau VII. *Comparaison de la survenue des complications de la cirrhose entre les patients décédés et les survivants.*

	Non décédés	Décédés	p
	n = 984	n = 96	
Décompensation hémorragique	44.8%	66.6%	< 0.0001
Décompensation ascitique	67.7%	84.3%	0.001
Encéphalopathie hépatique	10.1%	36.4%	< 0.0001
ILA	3.3%	12.5%	< 0.0001
Ictère	20.6%	35.4%	0.001
CHC	6.9%	9.3%	0.370

Parmi toutes les complications analysés en univarié (Tableau VII), des associations significatives avec la mortalité ont été objectivés pour l'ictère, la décompensation ascitique ($p = 0.001$), la décompensation hémorragique, l'encéphalopathie hépatique et l'infection spontané du liquide d'ascite ($p < 0.0001$).

Tableau VIII. *Comparaison des étiologies de la cirrhose entre les patients décédés et les survivants.*

	Non décédés	Décédés	p
	n = 984	n = 96	
Cirrhose post virale C	41.4%	58.7%	0.022
Cirrhose post virale B	17.8%	42.4%	0.001
Cirrhose alcoolique	2.1%	3.1%	0.530

L'analyse univariée des étiologies des cirrhoses (Tableau VIII) a objectivé des associations significatives avec la mortalité, pour la cirrhose post virale B ($p = 0.001$) et la cirrhose post virale C ($p = 0.022$).

Tableau VIII. Résumé de l'analyse multivariée de la mortalité intrahospitalière chez les cirrhotiques

	OR (IC 95%)	p
Leucocytes		
< 10000/mm ³	1	
≥ 10000/mm ³	6.9 (1.39-34.07)	0.018
Créatinémie		
< 15 mg/l	1	
≥ 15 mg/l	10.8 (1.98-59.49)	0.006
Natrémie		
>130 meq/l	1	
≤130 meq/l	15.3 (3.13-74.93)	0.001
Encéphalopathie hépatique		
Absente	1	
Présente	14.9 (2.20-101.16)	0.006

L'analyse multivariée (Tableau IX) a objectivé 4 facteurs indépendants prédictifs de mortalité, qui sont l'encéphalopathie hépatique (OR = 14.9), l'infection (l'hyperleucocytose $\geq 10000/\text{mm}^3$) (OR = 6.9), l'insuffisance rénale (Créatinémie $\geq 15\text{mg/l}$) (OR = 10.8) et l'hyponatrémie (OR = 15.3).

10-Comparaison des cirrhoses virales B, C et les hépatopathies chroniques Non-B Non-C

Tableau X. Comparaison du sexe et l'âge des patients ayant des cirrhoses virales B, C et des hépatopathies chroniques NBNC.

	Cirrhose virale B	Cirrhose virale C	Hépatopathies chroniques NBNC	p
	n = 98	n = 289	n = 206	
Sexe ratio H/F	2.7	0.8	0.8	< 0.0001
Age*	49 ± 15.2	62.4 ± 11.3	43.6 ± 16.9	< 0.0001

* (B vs NBNC, C vs NBNC, B vs C p < 0.0001)

Niveau de signification corrigé de Bonferroni : 0.017

Pour la cirrhose post virale B, la majorité des patients étaient des hommes (sexe ratio H/F : 2.7), alors qu'il y avait une prédominance féminine pour les cirrhoses virales C et les hépatopathies chroniques NBNC (sexe ratio H/F : 0.8).

L'âge diagnostique des hépatopathies chroniques NBNC était significativement inférieur à celui des patients ayant une cirrhose virale (Tableau X).

Tableau XI. *Comparaison des circonstances de découvertes des cirrhoses virales B, C et les hépatopathies chroniques NBNC.*

	Cirrhose virale B	Cirrhose virale C	Hépatopathies chroniques NBNC	
	n = 98	n = 289	n = 206	p
Ictère	26.5%	23.9%	16.5%	0.04
CVC	12.2%	18.3%	12.6%	0.142
Hépatomégalie	11.2%	13.5%	9.2%	0.367
Splénomégalie	24.5%	24.2%	50.5%	< 0.0001
Hémorragie digestive	33.7%	38.3%	49.2%	0.001
Ascite	54.1%	56.4%	43.2%	0.003
Angiomes stellaires	3.1%	7.3%	1.9%	0.006
Erythrose palmaire	4.1%	8.7%	0.5%	0.000
Encéphalopathie	7.1%	14.5%	3.9%	0.000

La comparaison univariée de ces trois groupes (Tableau XI) a objectivé que les cirrhoses virales se présentaient davantage par rapport aux hépatopathies chroniques NBNC, par l'ictère ($p = 0.040$), l'ascite ($p = 0.003$), l'encéphalopathie hépatique ($p = 0.000$), et les signes d'insuffisance hépatocellulaire (Angiomes stellaires et érythrose palmaire ayant $p = 0.006$ et $p = 0.000$ respectivement), alors que la splénomégalie et l'hémorragie digestive, les deux principaux modes de présentation des hépatopathies chroniques NBNC étaient significativement plus fréquentes ($p < 0.0001$, $p = 0.001$ respectivement) dans ce groupe par rapport aux cirrhoses virales.

Tableau XII. Comparaison des caractéristiques biologiques des cirrhoses B, C et des hépatopathies chroniques NBNC.

	Cirrhose virale B		Cirrhose virale C		Hépatopathies chroniques NBNC		p
	n	moy ± DS	n	moy ± DS	n	moy ± DS	
Hémoglobine (g/l)	83	10.4 ± 3.04 ^{1*}	274	10.4 ± 2.69	203	8.8 ± 3.04	< 0.0001
Plaquettes (x10 ³ /mm ³)	94	119.2 ± 74.04	263	119.4 ± 67.13	202	121.5 ± 107.06	0.987
TP (%)	86	61.6 ± 21.1	260	66.37 ± 21.18	178	67.23 ± 20.17	0.069
Albumine (g/l)	30	26.68 ± 6.36 ^{1*}	60	30.86 ± 7.1 ^{6*}	73	33.14 ± 8.01	0.000
ALAT (UI/l)	83	89.19 ± 185.54 ^{2*}	226	58.01 ± 47.58 ^{7*}	179	43.92 ± 54.89	0.001
ASAT (UI/l)	83	116.21 ± 282.64 ^{3*}	224	84.97 ± 59.32	179	64.18 ± 87.88	0.011
Bilirubine totale (mg/l)	65	35.84 ± 62.39 ^{4*}	151	23.13 ± 29.53 ^{8*}	134	23.67 ± 31.42	0.030
AlphaFP* (ng/ml)	20	12.7 (3.23-164.54) ^{1*}	92	9.4 (4.33-42.92) ^{5*}	40	2.4 (1.69-4)	< 0.0001**

*Médiane (IQR).

**Test de Kruskal-Wallis

(B vs NBNC) ¹p < 0.0001, ²p = 0.000, ³p = 0.003, ⁴p = 0.016.

(C vs NBNC) ⁵p < 0.0001.

(B vs C) ⁶p = 0.005, ⁷p = 0.004, ⁸p = 0.013, ⁹p = 0.001.

Niveau de signification corrigé de Bonferroni : 0.017

La comparaison des paramètres biologiques des cirrhoses virales avec celles des hépatopathies chroniques NBNC (Tableau XII) a objectivé des chiffres d'hémoglobine plus basses chez ces dernières. ($p < 0.0001$). La cytolyse hépatique était significativement plus prononcée en cas de cirrhose virale B (ALAT, ASAT, Bilirubine totale ayant $p = 0.001$, $p = 0.011$ et $p = 0.030$ respectivement), alors que les phosphatases alcalines étaient significativement supérieures en cas d'hépatopathie chronique NBNC. Cette comparaison a mis également en évidence un taux significativement beaucoup plus élevé des α Foetoprotéines dans les cirrhoses virales par rapport aux hépatopathies chroniques NBNC.

Tableau XIII. *Comparaison de la survenue des complications entre les cirrhoses virales B, C et les hépatopathies chroniques NBNC.*

	Cirrhose virale B	Cirrhose virale C	Hépatopathies chroniques NBNC	p
	n = 98	n = 289	n = 206	
Décompensation hémorragique	39.7%	41.9%	53.6%	0.019
Décompensation ascitique	73.5%	69.9%	66.0%	0.084
Encéphalopathie hépatique	13.3%	20.1%	7.3%	0.000
ILA	4.1%	6.6%	2.4%	0.097
Ictère	26.5%	23.9%	16.5%	0.040
Hypersplénisme	72.2%	69.7%	75.8%	0.332
CHC	9.2%	11.4%	1.5%	0.000

La comparaison des trois groupes ci-dessus (Tableau XIII) a objectivé un taux d'encéphalopathie hépatique, d'ictère et de CHC significativement supérieure dans les cirrhoses virales ($p = 0.000$, $p = 0.000$, $p = 0.040$ respectivement), alors que les hépatopathies chroniques NBNC avaient un taux de décompensation hémorragique significativement plus élevé.

Tableau XIII. *Comparaison multivariée de la survenue des complications entre la cirrhose virale B et les hépatopathies chroniques NBNC.*

		OR (IC 95%)	p
Encéphalopathie hépatique	Absente	1	0.041
	Présente	2.3 (1.03 - 5.32)	
Ictère	Absent	1	0.027
	Présent	2.0 (1.08 - 3.71)	
CHC	Absent	1	0.003
	Présent	7.7 (1.96 - 30.4)	

La survenue de CHC (OR = 7.7), d'encéphalopathie hépatique (OR = 2.3) et d'ictère (OR = 2) était significativement supérieure dans la cirrhose virale B par rapport aux par rapport aux hépatopathies chroniques NBNC en analyse multivariée (Tableau XIV).

Tableau XIV. *Comparaison multivariée de la survenue des complications entre la cirrhose virale C et les hépatopathies chroniques NBNC.*

		OR (IC 95%)	p
Décompensation hémorragique	Absente	1.5 (1.06-2.28)	0.022
	Présente	1	
Encéphalopathie hépatique	Absente	1	< 0.0001
	Présente	3.5 (1.93-6.56)	
CHC	Absent	1	0.000
	Présente	8.5 (2.56-28.62)	

La comparaison multivariée de la cirrhose virale C et les hépatopathies chroniques NBNC (Tableau XV) a objectivé que la survenue d'une encéphalopathie hépatique (OR = 3.5) et de CHC (OR = 8.5) était significativement supérieure ainsi qu'un taux de décompensation hémorragique significativement inférieur (Absence de décompensation hémorragique OR = 1.5) dans la cirrhose virale C par rapport aux hépatopathies chroniques NBNC.

La comparaison des complications entre la cirrhose virale B et la cirrhose virale C en multivariée n'a objectivé aucune différence significative entre les deux groupes.

Tableau XVI. *Comparaison de la mortalité intrahospitalière entre les cirrhoses B, C et les hépatopathies chroniques NBNC.*

	Cirrhose virale B	Cirrhose virale C	Hépatopathies ch. NBNC	p
	n = 98	n = 289	n = 206	
Taux de décès	15.6%	9.4%	2.9%	0.001

La comparaison de la mortalité intrahospitalière entre les cirrhoses virales B, C et les hépatopathies chroniques NBNC (Tableau XVI) a objectivé un taux de décès

significativement supérieur dans les cirrhoses virales B et C par rapport aux hépatopathies chroniques NBNC.

V-Discussion

Cette étude rétrospective monocentrique a été réalisée dans un centre hospitalier universitaire chez des patients ayant une hypertension portale.

Nous avons analysé 1107 patients, dont le sexe ratio H/F était 0.8 traduisant une légère prédominance féminine, ce qui est assez différent des données de la littérature ayant une nette prédominance masculine (sexe ratio H/F : 1.3-2) [319, 320].

Chaque cas de cirrhose représente en moyenne 12 années de vie productives perdues ; les maladies coronariennes représentant 3 années de vie productives perdues et le cancer 4 années de vie productives perdues [323]. Bien que ces 2 dernières pathologies soient à l'origine de décès plus nombreux, l'impact économique de la cirrhose survenant plus tôt dans la vie, durant les années de vie productive et entraînant de nombreuses hospitalisations, est 3 à 6 fois plus grand par cas que les autres affections précitées [323]. Dans notre étude, l'âge moyen de diagnostic de 52 ans montre une forte prévalence de la maladie parmi le groupe d'âge productif [323], un résultat similaire à de nombreuses autres études (52 – 63.3 ans) [321, 320].

L'admission des patients essentiellement par le biais des urgences, et la durée moyenne d'hospitalisation de 9.9 jours, même s'elle est inférieure à d'autres études (13.41 jours) [321, 323] plaident en faveur d'une lourde morbidité de la maladie.

La majeure partie des malades hospitalisés dans notre formation provient de Fès, Taounate, Sefrou, qui sont les principaux territoires correspondant à la zone d'influence du CHU Hassan II de Fès. Les principaux établissements de soins concurrentiels sont essentiellement des cliniques privées à but lucratif. Cela explique que les malades ayant une hypertension portale de notre CHU soient fidélisés et que le

recrutement du service d'Hépatogastroentérologie soit un bon indicateur de l'importance de la maladie dans notre région.

La plupart des malades provenaient d'un milieu urbain, ce qui concorde bien avec les résultats préliminaires de l'étude Practice [323], qui a objectivé une forte prévalence de l'hépatite C en milieu urbain au Maroc, mais un biais de recrutement n'est pas à éliminer dû à des difficultés d'accès aux soins pour les patients du milieu rural.

Des antécédents d'ictère ainsi que des facteurs de risques de contagie virale n'ont été retrouvés que dans 7 % des cas environ, ce qui est bien inférieure à la prévalence des hépatites virales dans notre série, un constat similaire au niveau de l'étude Practice où le mode de contamination par le VHC était inconnu chez 74 % des malades [323].

Un antécédent d'hémorragie digestive non explorée a été objectivé chez 16 % des patients, ce qui suggère que le recul moyen de la maladie peut être un peu plus important que celui rapporté par notre étude.

Des antécédents d'éthylisme n'ont été rapportés que dans 6.3 % des cas, ce qui est largement inférieure à plusieurs séries occidentales [321, 325], certainement dû à notre culture et régime islamique bannissant la consommation d'alcool [324].

L'ascite était le mode de présentation clinique principal dans notre étude (55.2 %), fait comparable aux données de la littérature où le taux d'ascite à l'admission varie entre 60 % à Marrakech [326], 45 % dans une étude anglaise [327], et 35.9 % en Tunisie [328]. Dans notre série, l'hypertension portale a été révélée par une hémorragie digestive haute dans 39.8 % des cas, ce qui est bien supérieur à la plupart des données de la littérature (6.5-29 %) [319, 327, 329], traduisant un stade avancé de la maladie chez nos patients au moment diagnostique.

Dans une étude anglaise un ictère était présent chez 38 % des malades et une encéphalopathie hépatique chez 12 % des malades à l'admission [327], des taux assez

supérieurs à notre étude où seulement 22 % et 7.6 % des patients avaient un ictère et une encéphalopathie respectivement.

D'après une étude de Friedman et al. [330], le taux de splénomégalie varie entre 20 et 50 % selon le type de cirrhose (alcoolique ou virale C), alors que le taux d'hépatomégalie varie entre 90 % pour la cirrhose alcoolique et 50 % pour la cirrhose virale C. Dans notre étude une splénomégalie et une hépatomégalie ont été objectivés chez 31.9 % et 13.7 % des patients à l'admission respectivement, des résultats assez similaires à l'étude de Friedman et al. concernant la splénomégalie, mais qui reste bien inférieurs pour l'hépatomégalie.

Une circulation veineuse collatérale a été constatée chez 19.4 % des patients à l'admission, un taux assez élevé en le comparant avec les données de la littérature (2.2 %) [321].

Dans la même étude de Friedman et al. [330] les signes d'insuffisance hépatocellulaire étaient très rares dans le groupe des hépatites virales C contrastant avec des taux assez élevés dans les cirrroses alcooliques. Ces signes étaient aussi rares dans notre étude (4 % des cas environ) se conformant ainsi avec la présentation clinique des cirrroses virales C.

Les patients ayant une hypertension portale développent souvent des anomalies hématologiques secondaires à plusieurs facteurs parmi lesquelles, l'hypersplénisme.

Dans une étude américaine portant sur 213 patients cirrhotiques [334], A. Qamar et al. ont objectivé que 77 % des patients au moment diagnostique avaient une thrombopénie, 23 % avaient une leucopénie et 22.1 % avaient une anémie, ainsi, on observait une ou plusieurs de ces complications chez 84.1 % des patients [334].

Dans notre étude 80.6 % des patients étaient anémiques au moment diagnostique avec un taux moyen d'hémoglobine de 9.5 g/l. Ces chiffres montrent une prévalence

d'anémie qui est bien supérieure à l'étude précédente et surtout beaucoup plus profonde de ce qui est rapporté dans la littérature (12.6 g/l) [320]. Ce taux si bas d'hémoglobine ne peut être expliqué par l'hypersplénisme tout seul, ce qui suggère un rôle prépondérant de l'hémorragie digestive dans l'accentuation de cette anémie [331]. Une leucopénie ($GB \leq 4000/mm^3$) était présente chez 36.3 % de nos patients, ce qui est assez supérieur à l'étude d'A. Qamar (23.5 %) [334], mais notre taux moyen de globules blancs était normal ($6481/mm^3$).

Ce taux normal est probablement secondaire à l'effet de l'hypersplénisme d'une part et l'infection d'autre part, expliquant ainsi la répartition bimodale de cette entité.

Dans notre étude, il y avait une thrombopénie dans 65 % des cas, résultat très comparable à l'étude d'A. Qamar (77 %) [334], la médiane des plaquettes était 106.10^3 (70.10^3 - 155.10^3), un chiffre qui est très en accord avec les données de la littérature (106.10^3 - 127.10^3) [320, 332], traduisant ainsi un hypersplénisme important chez nos patients.

Parmi les nombreux paramètres biochimiques perturbés par l'insuffisance hépatocellulaire, les plus souvent déterminés sont le taux de prothrombine, d'albumine et de la bilirubine [52].

Dans notre série le taux de prothrombine de 65 % (55-88), bien qu'inférieur à la normale, était supérieur aux données de plusieurs études, où il est compris entre 54 % et 59 % [319, 332, 333], probablement parce que nous avons inclus tous les patients ayant une hypertension portale, tandis que les autres études n'ont inclus que les patients cirrhotiques aux stades assez avancés [319, 332, 333].

Dans la littérature le taux de bilirubine est compris entre (16 mg/l et 43 mg/l) [319, 320], l'ASAT varie entre 62 et 127.5, et l'ALAT entre 58 et 118.8 [335,336], des chiffres qui sont assez similaires à notre étude.

Dans notre étude, l'électrophorèse des protéines sanguines n'était pas réalisée systématiquement, ce qui explique le nombre limité des valeurs d'albumine dont nous disposons. En tous cas, notre taux moyen d'albumine était 31.34 g/l, très comparable aux données de la littérature dont les chiffres varient entre 30 et 37 g/l selon les études [319, 320, 333, 336].

La plupart de nos patients avaient une fonction rénale préservée et une natrémie à la limite inférieure de la normale, ce qui est en accord avec les données de plusieurs études ayant une créatinémie comprise entre 9 et 12 mg/l [319, 333] et une natrémie de 135 (111-145) [319].

L'échographie a une valeur contributive certaine dans le diagnostic de la cirrhose. Dans notre étude, nous avons objectivé que plus de 60 % des patients avaient un foie atrophique à contours irréguliers, à structure hétérogène ce qui assez comparables aux données de la littérature [337], et qui a été significativement associé avec la cirrhose dans de nombreuses autres études [341-356].

Dans notre série nous avons rapporté une dilatation de la veine porte dans près de la moitié des cas, un taux assez faible en le comparant avec les données de la littérature [337] qui montre une dilatation de la veine porte dans 97 % des cas mais cette étude n'a inclus que les patients cirrhotiques.

La constitution des voies de dérivations porto-systémiques est l'une des conséquences physiopathologiques de l'HTP et constitue un très bon critère diagnostique. Notre étude a objectivé des voies de dérivations splénorénales et une reperméabilisation de la veine ombilicale dans 17 % et 1.9 % des cas respectivement, contre 34.9 % (dérivations splénorénales) et 38.4 % (reperméabilisation de la veine ombilicale) rapportés dans la littérature [337]. Cependant l'échographie est une technique opérateur dépendante, ce qui pourrait expliquer la différence observée entre les différentes valeurs.

L'échographie a objectivé une splénomégalie, signe majeur d'HTP chez les 3/4 de nos patients, plus que le double du taux de splénomégalie retrouvé à l'examen clinique. La taille moyenne de la rate rapportée dans notre étude était 16.5 cm, ce qui est assez supérieure à la plupart des études qui ont rapporté une taille moyenne entre 13.2 cm et 15.5 cm [357, 358].

Une endoscopie digestive haute a été réalisée chez la quasi-totalité des patients, celle-ci révélait la présence des varices œsophagiennes dans 87.5 % des cas. Dans notre série, on note une nette prédominance des varices stade II et III ce qui est comparable à une étude réalisée au CHU Ibn Sina à Rabat où 57.7 % étaient stade II et 43.3 % étaient stade III [359], à l'opposer d'une étude italienne où les varices stades I étaient largement prédominantes (Stade I, 56 %, stades II et III, 44 %) [320]. Ceci reflète probablement le stade avancé de la maladie chez nos patients au moment diagnostique par rapport au groupe italien.

Notre étude a objectivé des varices gastriques et une gastropathie congestive chez 16.3 % et 19 % des cas respectivement, un taux très proche d'une série tunisienne ayant rapportée des varices gastriques chez 16 % des malades et une gastropathie congestive dans 23 % des cas [360]. Ces deux études restent très loin du série italienne qui a rapporté des varices gastriques et une gastropathie congestive chez 6.7 % et 73.3 % des malades respectivement [320].

Plus de la moitié de varices gastriques objectivées dans notre série était GOV 1, résultat assez similaire à l'étude de Sarin SK. [168], à propos de 568 patients ayant une hypertension portale où 75 % des varices gastriques était des GOV 1.

Une ponction du liquide d'ascite a été réalisée chez le 1/4 des patients. Le liquide d'ascite était transsudatif dans 93 % des cas, un chiffre suggérant une prédominance de l'hypertension portale cirrhotique dans notre série.

La cirrhose est la principale étiologie de l'hypertension portale en occident, et notre étude confirme cette tendance puisque 97.8 % des hypertensions portales dans notre étude étaient associées à une cirrhose. La cirrhose post virale C était l'étiologie la plus fréquente (41.1 %) ce qui est en accord avec la plupart des études hospitalières marocaines.

En Tunisie, l'Italie et le Japon l'hépatite virale C constitue 41.2 %, 51.1 %, 60.9 % des cirrhoses respectivement [328, 361,364]. Aux Etats Unis l'hépatite virale C est également la première cause de cirrhose (26 %) [362], alors qu'en Europe l'hépatite virale C est la deuxième cause [363].

La cirrhose post virale B était responsable de 18 % des HTP dans notre série, un chiffre assez comparable à ceux rapportés par des études tunisiennes (12.7 %), américaines (15 %) [328, 362] et japonaises (13.9 %) [364] mais plus élevé par rapport à celui rapporté par une étude italienne (7.3 %) [361].

La cirrhose alcoolique était peu fréquente dans notre série responsable seulement de 2.5 % des HTP, alors qu'en Europe c'est la première cause de cirrhose. [363]. Au Danemark, elle est la première cause des hépatopathies chroniques responsable de 60.5 % des cirrhoses. Aux Etats Unis la cirrhose alcoolique est passée au deuxième rang (21 %) après le rebond de l'hépatite virale C [362], tandis qu'au japon, elle est à la troisième place (13.6 %) juste après la cirrhose virale B (13.9 %) [364].

Les hépatopathies chroniques Non-B Non-C constituaient 18.6 % des étiologies de l'hypertension portale dans notre étude, ce qui est inférieur à plusieurs séries indiennes ayant rapportées des chiffres allant de 20 à 30 % [365, 366].

Dans notre série 2.2 % des hypertensions portales étaient secondaires au syndrome de Budd-Chiari alors que la thrombose de la veine porte était responsable de 7.7 % des HTP. Malheureusement aucune donnée de la littérature n'a précisé la place de ces deux

entités parmi les étiologies d'HTP, cependant une récente étude au CHU Mohammed VI à Marrakech à propos de 28 cas de TVP a objectivé des signes d'HTP chez la moitié de ces malades [367].

Pour le syndrome de Budd–Chiari plusieurs études marocaines lui ont aussi été consacrées dont une casablancaise à propos de 12 cas [368], et une autre à Rabat à propos de 7 cas [371] et bien d'autres [369, 370], mais aucune d'elles ne permettaient de préciser sa place parmi les cause d'HTP.

Malgré qu'elle soit la première cause d'HTP dans le monde [372], aucun cas de bilharziose n'a été enregistré dans notre série, confirmant l'absence de cette entité sur nos territoires.

Un traitement diurétique a été administré dans 45.5 % des cas, ce qui est inférieur au taux d'ascite dans notre série, dû essentiellement à la présence de contre-indication aux diurétiques chez certains patients.

Les β -bloqueurs ont été administrés dans 40 % des cas, un peu plus en prévention primaire (53 %) qu'en secondaire (46 %).

La ligature des varices œsophagiennes était essentiellement réalisée en prévention secondaire (30.7 %). Seul les patients ayant des contres-indications aux β -bloqueurs ont eu une ligature des varices œsophagiennes en prévention primaire (0.5 %).

La ligature des varices œsophagiennes était le principal traitement hémostatique de l'hémorragie aigue réalisée dans 7.4 % des cas. Une sclérothérapie ou une dérivation chirurgicale n'ont été effectuées que dans 1.6 % et 0.1 % des cas respectivement. Par ailleurs, aucun patient n'a bénéficié d'un TIPS dans notre série vu l'absence de centres qualifiés pour réaliser cette technique au Maroc.

La décompensation ascitique et hémorragique étaient les complications les plus fréquentes dans notre série ayant été objectivés chez 69 % et 46.7 % des patients

respectivement, des résultats bien supérieurs à une étude réalisée à Marrakech où 46 % des patients ont présenté une décompensation ascitique et seulement 11 % ont présenté une décompensation hémorragique [326]. Néanmoins, nos chiffres étaient comparables à une étude tunisienne qui a montré un taux de décompensation ascitique de 67.3 % et de décompensation hémorragique de 27.4 % [328].

Beaucoup d'autres études ont montré un taux assez similaire de décompensation ascitique (48.6-88 %), mais un taux de décompensation hémorragique beaucoup plus faible que notre série (12.7-29 %) [319, 321].

Notre taux élevé de décompensation hémorragique peut s'expliquer par le stade avancé de la maladie au moment diagnostique, ainsi que par la non observance thérapeutique lors de la prévention primaire par manque de moyens.

Dans notre étude une encéphalopathie hépatique a été objectivée dans 12.1 % des cas, assez comparable aux données de la littérature (9.3-17.1 %) [329, 333]. Une infection spontanée du liquide d'ascite n'a été notée que chez 4.1 % de nos patients, un taux assez faible par rapport aux données de la littérature où elle varie de 15.4 % à 27 % selon les études [319, 328].

Dans notre série un carcinome hépatocellulaire a été objectivé dans 4.5 % des cas, un taux similaire à celui rapporté dans une étude réalisée à Marrakech (4.3 %) [326], mais assez loin d'une série tunisienne où le taux de CHC était de 17.1 % [328].

La mortalité hospitalière des patients cirrhotiques varie de 46 à 66 % selon les séries [373–378]. Ces chiffres atteignent 80 % dans les séries comportant un plus grand nombre de patients classés Child-Pugh C [376,378].

Dans notre série, la mortalité hospitalière était de 8.7 %, un chiffre largement inférieur aux données de la littérature. Cependant, les structures d'admission pour les malades cirrhotiques ayant des complications sont variables, ce qui rend difficile la comparaison

des chiffres de mortalité observés. Il peut s'agir d'unités de surveillance continue d'hépto-gastro-entérologie ou de services de réanimation [384].

L'âge élevé était significativement associé avec la mortalité dans notre série contrairement à plusieurs études qui n'ont pas objectivé d'association significative entre l'âge et la survenue de décès [319, 333, 385].

Les circonstances d'admission des malades cirrhotiques ayant des complications en réanimation telle que l'hémorragie digestive, le sepsis, les troubles de conscience en rapport avec une encéphalopathie, la détresse respiratoire aiguë ou l'insuffisance rénale aiguë ont été associés avec une mortalité élevée chez ces patients [384,385].

Dans notre étude les motifs d'admission pour hémorragie digestive, l'ictère, l'ascite ou l'encéphalopathie hépatique étaient significativement associés à la mortalité, résultats similaires aux données de la littérature [385].

Plusieurs paramètres ont été associés à la mortalité hospitalière des malades cirrhotiques ; le plus important étant le degré d'insuffisance hépatocellulaire, puisque le taux de bilirubine et le temps de prothrombine étaient associés à un plus grand risque de décès dans plusieurs études [379,380]. Dans notre étude, un taux de prothrombine < 45 %, un taux de bilirubine totale > 50mg/l, un taux d'albumine < 28 g/l, étaient significativement associées avec la mortalité, ce qui confirme les données de la littérature.

Nous avons également identifié que l'insuffisance rénale est un facteur de mauvais pronostic chez les patients cirrhotiques, ainsi, la créatinémie à l'admission était plus élevée chez les cirrhotiques décédés que chez les survivants, des résultats qui sont en concordance avec des études anciennes [379–382].

Dans la littérature, l'hyponatrémie est associée à une mortalité plus élevée [393,394]. Dans notre étude, une natrémie ≤ 130 meq/l était un facteur pronostique péjoratif chez ces patients.

Nous avons également identifié l'hyperleucocytose $> 10000/\text{mm}^3$ comme un facteur de mauvais pronostic ; cette hyperleucocytose s'intégrait le plus souvent dans le cadre d'un sepsis sévère.

Dans notre étude parmi les principales complications de la cirrhose, une décompensation hémorragique, une décompensation ascitique, une infection du liquide d'ascite, une encéphalopathie hépatique, un ictère ont été significativement associés avec la mortalité en univariée, de même que l'origine virale de cirrhose confirmant son caractère plus virulent et agressive que les autres hépatopathies. Ceci a été évoqué dans de nombreuses autres séries [385, 386].

Plusieurs études ont mis en évidence en analyse multivariée des facteurs indépendants prédictifs de la mortalité chez les cirrhotiques : la fonction rénale (créatinémie), la bilirubinémie, le taux de prothrombine, l'hyperleucocytose, l'existence d'une complication initiale de la cirrhose [379, 385].

Dans notre série, nous avons identifié, en analyse multivariée 4 facteurs indépendants prédictifs de mortalité hospitalière chez les cirrhotiques qui sont l'encéphalopathie hépatique, l'infection, l'insuffisance rénale et l'hyponatrémie, ce qui est très en accord avec les données de la littérature [385].

Les hépatopathies chroniques Non-B Non-C qui n'ont pas bénéficié d'autres investigations complémentaires, surtout par manque de moyens, peuvent correspondre à plusieurs pathologies parmi les quelles, l'HTP non cirrhotique, la stéatopathie non alcoolique (NASH), la cirrhose biliaire primitive, la cholangite sclérosante, l'hémochromatose. Enfin, il y a des causes plus rares telles que la maladie de Wilson, le

déficit en alpha-1-antitrypsine et les hépatites auto immunes [387]. Etant donnée la rareté de ces pathologies, les hépatopathies chroniques NBNC dans notre étude seraient probablement des HTP non cirrhotiques idiopathiques.

Dans notre série, 206 patients ayant des hépatopathies chroniques NBNC ont été diagnostiqués, nous les avons évaluées sur le plan clinique et biologique, puis nous les avons comparés aux cirrhoses virales B et C.

Les hépatopathies chroniques NBNC constituaient 18.6 % des étiologies de l'hypertension portale dans notre étude, ce qui est inférieur à plusieurs séries indiennes ayant rapportées des chiffres entre 23 et 30 % [365, 366].

Notre étude a objectivé une prédominance féminine dans les hépatopathies chroniques NBNC et une prédominance masculine dans la cirrhose virale B, ce qui concorde avec les données de plusieurs études antérieurs [388, 390].

L'âge moyen de diagnostic était significativement inférieur par rapport à celui des cirrhoses virales, ce qui est différent des données de la littérature qui n'ont pas montrés de différences significatives entre les deux groupes [390]. Cet âge diagnostique de 43.6 ans est comparable à celui rapporté par une étude française (41.5 ans) [389], mais supérieur de plus d'une décennie par rapport à celui rapporté par une étude indienne (30.5 ans) [388].

Selon les données de plusieurs études, les hépatopathies chroniques NBNC se manifestent essentiellement par les signes et les complications propres à l'hypertension portale à savoir, la splénomégalie (48-68.9 %) et l'hémorragie digestive (65-94 %) [388]. Dans notre étude l'hémorragie digestive et la splénomégalie étaient présentes chez la moitié des patients ayant une hépatopathie chronique NBNC à l'admission, ce qui est en accord avec les données de la littérature [388].

Dans notre étude, en plus des manifestations de l'hypertension portale, les cirrhoses virales se présentaient davantage par les signes d'insuffisance hépatocellulaire par rapport aux hépatopathies chroniques NBNC (ictère, ascite, encéphalopathie hépatique, angiomes stellaires et érythrose palmaire). En effet l'analyse des paramètres biologiques des hépatopathies chroniques NBNC montrait que leur fonction hépatique était assez préservée par rapport aux cirrhoses virales ce qui explique la faible prévalence des complications en rapport avec l'insuffisance hépatocellulaire chez ces patients, se raccordant ainsi avec les données de plusieurs études françaises, indiennes et japonaises [388, 389, 390].

Les patients ayant des hépatopathies chroniques NBNC avaient un taux moyen d'hémoglobine de 8.8 g/l, un chiffre comparable à celui d'une étude indienne ayant rapporté un taux de 9.2 g/l chez ces patients [388]. En outre, ce taux d'hémoglobine de 8.8 g/l était significativement inférieur par rapport à celui des cirrhoses virales, ce qui serait probablement en rapport avec la prévalence élevée de la décompensation hémorragique dans les hépatopathies chroniques NBNC par rapport aux cirrhoses virales [388].

Dans notre série, les taux des α Foetoprotéines étaient significativement plus élevés dans les cirrhoses virales, un constat qui est en accord avec les données de la littérature [391], et qui nous amène à suggérer qu'il y aurait une prévalence particulièrement élevée de CHC dans ces cirrhoses par rapport aux hépatopathies chroniques NBNC.

Plusieurs études ont montrés que les hépatopathies chroniques NBNC [390, 392], ont un risque plus faible de dégénérescence que les cirrhoses virales, ce qui a été montré dans notre étude, puisque les cirrhoses virales étaient significativement beaucoup plus

pourvoyeuses de développement de carcinome hépatocellulaire que les hépatopathies chroniques NBNC en analyse uni et multivariée.

Les comparaisons multivariées des cirrhoses virales B, C et les hépatopathies chroniques NBNC, ont également confirmé les données de la littérature [388, 389] en montrant que les cirrhoses virales développent surtout des complications qui sont en rapport avec leur fonction hépatique altérée (Encéphalopathie hépatique, ictère), alors que les hépatopathies chroniques NBNC tendent beaucoup plus vers la décompensation hémorragique.

Le bon pronostic des hépatopathies chroniques NBNC par rapport aux cirrhoses virales a été largement décrit dans la littérature [390, 393-404]. Ce bon pronostic serait dû essentiellement à la faible prévalence de CHC et des complications en rapport avec l'insuffisance hépatocellulaire par rapport aux cirrhoses virales. Dans notre étude, la mortalité intrahospitalière de ces hépatopathies était significativement inférieure par rapport à celle des cirrhoses virales, confirmant ainsi les données de la littérature.

Notre étude avait quelques limites, puisqu'elle est rétrospective, quelques données étaient manquantes, la quantification de la consommation d'alcool chez les sujets éthyliques n'était pas possible. La plupart des données des examens paracliniques étaient celles d'admission sauf quelques unes qui ont été réalisés plutard durant l'hospitalisation. Les syndromes hépato-rénal et hépato-pulmonaire ont été suspectés chez quelques patients, mais nous avons omis à les introduire parmi les complications par manque de données nécessaires pour la confirmation diagnostic. Seule la mortalité intrahospitalière était prise en compte, puisque la plupart des patients étaient perdus de vu, ce qui nous a empêchés de réaliser une analyse de la survie.

Le score de Child-Pugh n'a pu être calculé que chez une partie limitée des patients, due essentiellement au manque des valeurs d'albumine.

Afin de ne pas pénaliser notre analyse multivariée de la mortalité intra hospitalière, nous n'avons introduit ni albumine ni score de Child-Pugh dans cette dernière, due aux valeurs limités dont nous disposons.

VI - Conclusion

Complication évolutive de toute hépatopathie chronique, la cirrhose dont l'hypertension portale est l'une des principales complications est une maladie fréquente de diagnostic souvent tardif. En effet, son histoire naturelle est marquée par sa découverte à un stade compensé dans un tiers des cas, et décompensé dans les deux tiers des cas. Son diagnostic plus précoce a comme objectif de prévenir et/ou de dépister les complications (essentiellement carcinome hépatocellulaire et hémorragies par rupture de varices).

Le profil épidémiologique de l'hypertension portale dans notre formation a révélé quelques similarités, avec d'autres études marocaines, notamment à Marrakech et à Rabat sans totalement se superposé avec elles, cependant, plusieurs séries tunisiennes ont montré un profil épidémiologique très comparable au notre, alors qu'on a objectivé quelques différences notables avec les séries occidentales. En effet la plupart de ces études ont été portées sur la cirrhose, sur l'une de ces étiologies ou ces complications ce qui rend difficile la comparaison des chiffres observés avec notre série, néanmoins la majorité des hypertensions portales dans notre étude étaient cirrhotiques diminuant ainsi au minimum le risque d'erreur qui peut se constitué en se comparant à des échantillons qui ne sont pas tout à fait conforme au notre.

Notre étude a confirmé les données de la littérature, en montrant que les principaux modes de découverte de l'hypertension portale sont ses complications dont l'ascite et l'hémorragie digestive par rupture des varices œsophagiennes en constituent la majeure partie.

Par ailleurs, on a montré que le taux de décompensation hémorragique dans notre série était largement supérieur à la plupart des études notamment occidentales ce qui

nous amène à réfléchir sur notre stratégie de prévention primaire de l'hémorragie par rupture des varices œsophagiennes afin d'améliorer la prise en charge de ces patients. Les cirrhoses virales notamment la cirrhose virale C était la principale étiologie de l'hypertension portale dans notre série se concordant ainsi avec la totalité des études marocaines, tunisiennes et quelques séries occidentales notamment l'Italy, les Etats-Unis et le Japan.

Dans notre étude, nous avons pu identifier quatre facteurs indépendants prédictifs de la mortalité hospitalière chez les cirrhotiques : Il s'agit de l'encéphalopathie hépatique, l'infection, l'insuffisance rénale et l'hyponatrémie.

Enfin, la comparaison des cirrhoses virales et les hépatopathies chroniques NBNC nous a permis de montrer que les principales manifestations de ces hépatopathies sont essentiellement celles de l'hypertension portale, et de confirmer le caractère plus virulent des hépatites virales, ayant un risque beaucoup plus important de dégénérescence et de développement de complications en rapport avec l'insuffisance hépatocellulaire que les hépatopathies chroniques NBNC.

Résumé

Introduction : L'hypertension portale est une affection grave qui est responsable des principales complications de la cirrhose. Elle est la cause directe des hémorragies par rupture de varices œsophagiennes et contribue au développement de l'ascite et de l'encéphalopathie hépatique. La gravité de ces complications est indissociable de la gravité de la cirrhose reflétée par le degré d'insuffisance hépatocellulaire.

But : Déterminer les aspects épidémiologiques, clinico-biologiques, radiologiques, endoscopiques et thérapeutiques de l'hypertension portale et ses complications.

Matériel et méthodes : C'est une étude rétrospective colligeant 1107 cas d'hypertension portale diagnostiqués au service d'Hépto-gastroentérologie du CHU Hassan II de FES entre janvier 2001 et août 2010. L'étude a reposé sur l'analyse de tous les dossiers des patients ayant au moins un signe clinique, endoscopique ou radiologique de l'hypertension portale.

Résultats : L'âge moyen était de 52 ans, le sexe ratio H/F était 0.9. L'hypertension portale a été révélée par une décompensation hémorragique dans 39.8 % (n = 441) des cas, une décompensation ascitique dans 55.2 % (n = 611) des cas, une splénomégalie dans 34.9 % (n = 386) des cas, une CVC dans 19.4 % (n = 215) des cas, un ictère dans 22 % (n = 244) des cas, et une encéphalopathie hépatique dans 7.6 % (n = 84) des cas. Parmi les patients cirrhotiques 54.6 % (n = 74) des cas ont été classés Child Pugh B, 26.1 % (n = 34) des cas Child Pugh C et 19.2 % (n = 25) des cas Child Pugh A. L'endoscopie digestive haute a objectivé des VO dans 87.5 % (n = 882) des cas, des VG dans 16.3 % (n = 181) des cas et une gastropathie congestive dans 19 % (n = 221) des

cas. La cirrhose post virale C était l'étiologie la plus fréquente avec 41.1 % (n = 289) des cas, la cirrhose post virale B était présente dans 18.5 % (n = 98) des cas et les hépatopathies chroniques Non-B Non-C étaient responsables de 18.6 % (n = 206) des cas. L'origine alcoolique de la cirrhose n'a été objectivée que dans 2.1 % (n = 24) des cas. L'hypertension portale était secondaire à une thrombose de la veine porte dans 7.7 % (n = 97) des cas, et un syndrome de Budd-Chiari dans 2.2 % (n = 25) des cas. Soixante dix pourcent (n = 764) des patients ont présenté une décompensation ascitique, 46 % (n = 517) ont présenté une décompensation hémorragique et 12.1 % (n = 135) ont présenté une encéphalopathie hépatique. Un hydrothorax hépatique a été objectivé dans 14.8 % des cas, et un CHC dans 4.5 % (n = 50) des cas.

Conclusion : Le profil épidémiologique de l'hypertension portale dans notre formation a montré beaucoup de similarités avec la plupart des séries marocaines et tunisiennes et quelques différences avec les études occidentales.

Summary

Introduction: Portal hypertension is a serious health condition that is responsible for the major complications of cirrhosis. It is the direct cause of variceal bleeding and contributes to the development of ascites and hepatic encephalopathy. The severity of these complications is inextricably linked to the severity of cirrhosis, reflected by the level of liver insufficiency.

Purpose: It's to determine the epidemiological, clinical, biological, radiological, endoscopic and therapeutic aspects of portal hypertension and its complications.

Material and methods: This is a retrospective study of 1107 cases of portal hypertension that was diagnosed in the service of Hepato-Gastroenterology of the University Hospital Hassan II of Fez between January 2001 and August 2010. The study was based on the analysis of all records of patients with at least one clinical, endoscopic or radiological sign of portal hypertension.

Results: The mean age was 52 years, sex ratio M/F was 0.9. Portal hypertension was revealed by digestive hemorrhage in 39.8 % (n = 441) of cases, ascites in 55.2 % (n = 611) of cases, splenomegaly in 34.9 % (n = 386) of cases, CVC in 19.4 % (n = 215) of cases, jaundice in 22 % (n = 244) of cases, and hepatic encephalopathy in 7.6 % (n = 84) of cases. Among the cirrhotic patients, 54.6 % (n = 74) of cases were classified Child B, 26.1 % (n = 34) of cases were classified Child C and 19.2 % (n = 25) of cases were classified Child A. Upper gastrointestinal endoscopy has revealed the presence of esophageal varices in 87.5 % (n = 882) of cases, gastric varices in 16.3 % (n = 181) of cases and congestive gastropathy in 19 % (n = 221) of cases. The hepatitis C cirrhosis

was the most common etiology with 41.1 % (n = 289) of cases, HBV cirrhosis was present in 18.5 % (n = 98) of cases, Non-B Non-C chronic liver diseases were responsible of 18.6 % (n = 206) of cases and the alcoholic cirrhosis has represented only 2.1 % (n = 24) of cases. Portal hypertension was secondary to portal vein thrombosis in 7.7 % (n = 97) of cases, and Budd-Chiari syndrome in 2.2 % (n = 25) of cases. Seventy percent (n = 764) of patients have developed an ascites, 46 % (n = 517) have presented a variceal bleeding and 12.1 % (n = 135) of patients had an hepatic encephalopathy. Hepatic hydrothorax has been diagnosed at 14.8 % of patients, and HCC in 4.5 % (n = 50) of cases.

Conclusion: The epidemiological profile of portal hypertension in our institution has shown many similarities with most Moroccan and Tunisian studies and some differences with the western ones.

خلاصة

مقدمة : فرط ضغط الدم البابي هو حالة صحية خطيرة مسؤولة عن المضاعفات الرئيسية لتليف الكبد، فهو السبب المباشر لنزيف الدوالي المريئية ويساهم في تكوين الحبن والإعتلال الدماغي الكبدي، كما أن شدة هذه المضاعفات ترتبط ارتباطا وثيقا بدرجة تليف الكبد، التي تعكسها أساسا شدة الفشل الكبدي.

الغرض : تحديد الجوانب الوبائية والسريرية والبيولوجية والإشعاعية والتنظيرية والعلاجية لفرط ضغط الدم البابي ومضاعفاته.

المواد والأساليب : أجريت هذه دراسة بأثر رجعي حول 1107 حالة لارتفاع ضغط الدم البابي، تم تشخيصها بقسم أمراض الكبد و الجهاز الهضمي بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس بين يناير 2001 وأغسطس 2010. وقد استندت الدراسة على تحليل جميع سجلات المرضى الذين لديهم على الأقل علامة سريرية أو تنظيرية أو إشعاعية واحدة لفرط ضغط الدم البابي.

النتائج : متوسط عمر المرضى هو 52 سنة، النسبة بين الجنسين ذ/إ هي 0.9. تم الكشف عن فرط ضغط الدم البابي عن طريق نزيف الدوالي المريئية في 39.8% (ن = 441) من الحالات، الحبن في 55.2% (ن = 611) من الحالات، تضخم الطحال في 34.9% (ن = 386) من الحالات، الدوران الرادف الوريدي في 19.4% (ن = 215) من الحالات، اليرقان في 22% (ن = 244) من الحالات وعن طريق الإعتلال الدماغ الكبدي في 7.6% (ن = 84) من الحالات. من بين مرضى تليف الكبد 54.6% (ن = 74) من الحالات صنفت تشايلد "ب"، 26.1% (ن = 34) من الحالات صنفت تشايلد "س" و 19.2% (ن = 25) من الحالات صنفت تشايلد "أ". و قد كشف التنظير الداخلي عن وجود دوالي مريئية لدى 87.5% (ن = 882) من الحالات ودوالي معدية لدى 16.3% (ن = 181) من الحالات، بينما تم الكشف عن اعتلال المعدة الاحتقاني لدى 19% (ن = 221) من الحالات. وقد كان تليف الكبد الفيروسي "سي" من المسببات الأكثر شيوعا لفرط ضغط الدم البابي ب 41.1% (ن = 289) من الحالات و تليف الكبد الفيروسي "بي" كان موجودا في 18.5% (ن = 98) من الحالات وتليف الكبد "سي سلبي بي سلبي" ب 18.6% (ن = 206) من الحالات بينما كان تليف الكبد كحوليا ب 2.1% (ن = 24) من الحالات. وقد كان فرط ضغط الدم البابي نتيجة "تجلط الدم في الوريد البابي" ب 7.7% (ن = 97) من الحالات ، وبسبب "متلازمة بود خياري" في 2.2% (ن = 25) من الحالات. و قد عانى سبعون في المئة (ن = 764) من المرضى من نزيف الدوالي المريئية،

46% (ن = 517) من الحبن و 12.1% (ن = 135) الإعتلال الدماغ الكبدي. وقد تم تشخيص موه الصدر الكبدي لدى 14.8% من الحالات وسرطان الكبد لدى 4.5% (ن = 50) من الحالات.

خلاصة : لقد كشف المظهر الوبائي لفرط ضغط الدم البابي بمأسستنا العديد من أوجه التشابه مع جل الدراسات المغربية والتونسية وبعض الاختلافات مع تلك الغربية.

Références

1. Bryan CP. The papyrus Ebers (translated from the German version). D. Appleton, New York, 1931, pp. 126,127.
2. Harris CRS. The Heart and Vascular System in Ancient Greek Medicine; from Alcmaen to Galen. Clarendon, Oxford, UK, 1973.
3. Da Vinci L. Quardeni di'anatomia. Volume 1. Tredici Fogli della Royal Library di Windsor. Respirazione Cuore, Viscera addominali Christiana, Dybwad. 1911.
4. Vesalius A. De humani corporis fabrica. Basileae, ex office. J. Oporini 1543.
5. Harvey W. Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus. W. Fitzer, Frankfurt, Germany, 1628.
6. Glisson F. Anatomia Hepatis. O. Pullein, London, 1654.
7. Dawson AM. Historical notes on ascites. Gastroenterology 1960; 39: 790,791.
8. Runyon BA. Historical aspects of treatment of patients with cirrhosis and ascites. Seminars Liver Disease 1997; 17: 163–173.
9. Reuben A. Outcome copious water. Hepatology 2002; 36: 261–264.
10. LeDiberdier and Fauvel. De l'hématémèse due à des varices de l'oesophage, à propos de deux observations. Rec Trav Soc Méd (Paris) 1857–1858; 1: 257–284.
11. Power W. Contributions to pathology. Maryland Med Surg J 1840; 1: 306–318.
12. Osler W. Cirrhosis of the liver: fatal hemorrhage from esophageal varix. Trans Pathol Soc Philadelphia 1887; 13: 276,277.
13. Von Frerichs FT. A clinical treatise on diseases of the liver. Translated by Murchison C. Volume 2, Chapter III. Inflammation of the liver. Its various forms and consequences. Wm. Wood, New York, 1879, p. 81.
14. Retzius MG. Bemerkungen über Anastomosen zwischen der Pfortader und der untern Hohlader ausserhalb der Leber. Z Physiol 1835; 5: 105–106.
15. Sappey C. Recherches sur quelques veines portes accessoires. Mém Compt Rend Soc Biol 1859; 11: 3–13.

16. Stahl GE. De vena Portæ, porta malorum hypochondriaco-splenectico-sufferativo, hysterico-colico hemorrhoidariorum. Halle 1698.
17. Gilbert A, Villaret M. Contribution à l'étude du syndrome d'hypertension portale: cytologie des liquides d'ascite dans les cirrhoses. Compt Rend Soc Biol 1906; 60: 820–823.
18. Gilbert A, Weil E. Sur la tension des liquides ascitiques. Compt Rend Soc Biol 1899; 51: 511–514.
19. Grannis FW. Guido Banti's hypothesis and its impact on the understanding and treatment of portal hypertension. Mayo Clin Proc 1975; 50: 41–48.
20. Osler W. On splenic anemia. Am J Med Sci 1900; 119: 54–73 and 1902; 124: 751–800.
21. Osler W, McCrae T. Modern Medicine: Its Theory and Practice. Vol. 1 and 2, Third edition. Leo and Febiger, Philadelphia, 1925.
22. Dock G, Warthin AS. A clinical and pathological study of five cases of splenic anemia, with early and late stages of cirrhosis. Am J Med Sci 1904; 127: 24–55.
23. Herrick FC. An experimental study into the cause of the increased pressure in portal cirrhosis. J Exper Med 1907; 9: 93–104.
24. Klemperer P. Cavernous transformation of the portal vein: its relation to Banti's disease. Arch Pathol 1928; 6: 353–377.
25. Larrabee RC. Chronic congestive splenomegaly and its relationship to Banti's disease. Am J Med Sci 1934; 188: 745–760.
26. Thompson WP, Caughey JL, Whipple AO, Rousselot LM. Splenic vein pressure in congestive splenomegaly (Banti's syndrome). J Clin Invest 1937; 16: 571–572.
27. Thompson WP. The pathogenesis of Banti's disease. Ann Intern Med 1940; 14: 255–262.
28. McIndoe AH. Vascular lesions of portal cirrhosis. Arch Pathol 1928; 5: 23–40.
29. Eck NV. K. voprosu o perevyazkie vorotnois veni: predvaritelnoye. Soobshtshjenye. Voen Med J (St. Petersburg) 1877; 130: 1,2.
30. Rousselot LM. The role of congestion (portal hypertension) in so-called Banti's syndrome: a clinical and pathological study of thirty-one cases with late results following splenectomy. J Am Med Assoc 1936; 107: 1788–1793.
31. Podoloski, Isselbacher KJ. Cirrhose: T.R. Harrisson, Principes de Médecine Interne, Paris, 1998; 1341-50.

32. Quiroga J, Belouqui O, Castilla A, Prieto J, Rodes J, Shafritz Da. Hepatobiliary diseases. Berlin, Heidelberg, New-York, Springer. 1992.
33. Czernichow P, Hochain P, Nousbaum JB, Raymond JM, Rudelli A, Dupas JL, et al.: Epidemiology and course of acute upper gastro-intestinal haemorrhage in four French geographical areas. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 175-81.
34. Salerno F, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassara L, Maggi A, et al.: Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 514-9.
35. H.Jeddi, K. Bouslama, A. Belkhamza, S. Ben Hmida, I. Cheikh. Profil épidémiologique, étiologique et évolutif des cirrhoses: à propos de 28 cas. XIIIèmes Journées de Gastroentérologie d'Afrique Francophone & XVème Congrès National de Gastroentérologie 2010; P236.
36. K.Charaf, Z. Semlani, A. Diffaa, K. Krati. Cirrhose post hépatite C: à propos de 46 cas. XIIIèmes Journées de Gastroentérologie d'Afrique Francophone & XVème Congrès National de Gastroentérologie 2010; P237.
37. Ekataksin W, Kaneda K. Liver microvascular architecture: an insight into the pathophysiology of portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 359-382.
38. Ekataksin W, Wake K. New concepts in biliary and vascular anatomy of the liver. *Prog Liv Dis* 1997; 15: 1-30.
39. Christophe Bureau, Jean-Pierre Vinel. Hypertension portale: étiologies, physiopathologie. *EMC Hépatologie* [7-034-D-10], 1998.
40. Abraham L.Kierszebaum. Histologie et biologie cellulaire, 2002.
41. Bioulac-Sage P, Le Bail B, Balabaud C. Liver and biliary tract histology. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizetto M, Rodes J eds. *Oxford textbook of clinical*
42. Wanless JR. Physioanatomic considerations. In: Schiff ER, Sorell DF, Maddrey WC eds. *Schiff's diseases of the liver*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999: 3-37
43. Netter, F.H. The CIBA Collection of Medical Illustrations, Volume 3: Digestive System, Part III. CIBA-Geigy, Summit, 1957.
44. Jones A, Schmucker DL. Electron microscopy of the liver. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizetto M, Rodes J eds. *Oxford textbook of clinical hepatology*. Oxford: Oxford Medical Publications, 1999: 23-31.

45. Jones AL. Anatomy of the normal liver. In: Zakin D, Boyer TD eds. Hepatology. A text book of liver disease. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 3-32.
46. Millward-Sadler GH, Jezequel AD. Normal histology and ultrastructure. In: Millward-Sadler GH, Wright A. eds. Wright's liver and biliary disease. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 12-42.
47. Wisse E, Braet F, Luo D, Vermijlen D, EdoloukisM, Empisere C et al. Sinusoidal liver cells. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizetto M, Rodes J eds. Oxford textbook of clinical hepatology. Oxford: Oxford Medical Publications, 1999: 33-49.
48. Saxena R, Theise ND, Crawford JM. Microanatomy of the liver: exploring the hidden interfaces. Hepatology 1999; 30: 1339-1346
49. Berthelot P, Brechot C, Nalpas B, Pol S, Menu Y. Hépatologie, 13ème édition, Paris Faculté Necker-enfants malades. Novembre 1998.
50. Sherlock S., Dooley J. Diseases of the liver and biliary system, 9ème éd, Blackwell, Oxford. 1993.
51. Benhamou JP et coll. Hépatologie clinique, Flammarion, Paris. 1993.
52. Hélène Voitot Revue Francophone des Laboratoires Volume 2006, Issue 387, December 2006, Pages 65-71.
53. Erwin Kuntz, Hans-Dieter Kuntz. Hepatology Principles and practice 2006: 12,722
54. Bernard PH, Le Bail B, Cransac M, Barcina M,G Carles J, Balabaud C, Bioulac-Sage P. Progression from idiopathic portal hypertension to incomplete septal cirrhosis with liver failure requiring liver transplantation. J Hepatol 1995; 22: 495-9.
55. Sophie Hillaire, Dominique Valla, Dominique Cazals-Hatem, Didier Lebrec, Claude Degott. Hypertension portale non cirrhotique: Description des lésions primitives et maladies associées. Hépatogastro. Volume 11, Numéro 3, 197-206, Mai-Juin 2004, Mini-revue
56. Warren KS. Determinants of disease in human schistosomiasis. In: Mahmoud AAF, ed. Baillière's clinical tropical medicine and communicable diseases. Vol 2, No. 2. Schistosomiasis. London: Baillière-Tindall, 1987; 315-22.
57. Farah I, Nyindo M, Suleman M, Nyaundi J, Kariuki T, Blandon R, et al. Development and modulation of the granuloma after single or multiple exposures in the baboon. Exp Parasitol 1997; 86: 93-1001.

58. Marquet S, Abel L, Hillaire D, Dessein H, Kalil J, Feingold J, et al. Genetic localization of a locus controlling the intensity of infection by *Schistosoma mansoni* on chromosome 5q31-q33. *Nature Genet* 1996; 14: 181-4.
59. Bloch E, Wahab M, Warren K. In vivo microscopic observations of the pathogenesis and pathophysiology of hepatosplenic schistosomiasis in the mouse liver. *Am J Trop Med Hyg* 1972; 21: 546-57.
60. Clermont RJ, Maillard JN, Benhamou JP, Fauvert R. La fibrose hépatique congénitale. *Can Med Assoc J* 1967; 97: 1272-8.
61. Grimaud JA, Borojevic R. Chronic human schistosomiasis mansoni. Pathology of the Disse's space. *Lab Invest* 1977; 36: 268-73.
62. Obeid F, Smith R, Elliott J, Reddy D, Hageman J. Bilharzial portal hypertension. *Arch Surg* 1977; 118: 702-8.
63. Strickland G. Gastrointestinal manifestations of schistosomiasis. *Gut* 1994; 35: 1334-7.
64. Sameer Parikh, MD, Riddhi Shah, MD, Prashant Kapoor, MD. Portal Vein Thrombosis. *The American Journal of Medicine*, Vol 123, No 2, February 2010.
65. B Condat, D Valla, Étiologie des thromboses hépatique et portales. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 7-042-A-15.
66. A. Plessier, D. Valla. Syndrome de Budd-Chiari. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. 7-042-A-12.
67. Lee SS, Hadengue A, Girod C, Braillon A, Lebrec D. Reduction of intrahepatic vascular space in pathogenesis of portal hypertension. In vitro and in vivo studies in the rat. *Gastroenterology* 1987; 93: 157-61.
68. Rockey DC. Hepatic fibrosis, stellate cells, and portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 459-79.
69. Wim Laleman, Lien Van Landeghem, Alexander Wilmer, Johan Fevery, Frederik Nevens. Portal Hypertension: From Pathophysiology to Clinical Practice: Pathophysiological Basis of PHT. *Liver International*. 2005; 25(6): 1079-1090.
70. D. Lebrec, R. Moreau. Hypertension portale: avancées et perspectives. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, Volume 33, Issues 8-9, August-September 2009, Pages 799-810.
71. Braillon A, Lee SS, Peignoux-Martinot M, Valla D, Lebrec D. Role of portasystemic shunts in the hyperkinetic circulation of the portal hypertensive rat. *J Lab Clin Med* 1986; 108: 543-8.

72. Benoit JN, Barrowman JA, Harper SL, Kvietys Pr, Granger DN. Role of humoral factors in the intestinal hyperemia associated with chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1984; 247: G486-93.
73. Gaudin C, Braillon A, Poo JL, Moreau, Hadengue A, Lebrec D. Regional sympathetic activity, severity of liver disease and hemodynamics in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1991; 13: 161-8.
74. Sogni P, Garnier P, Gadano A, Moreau R, Dall'Ava-Santucci J, Dinh-Xuan AT, et al. Endogenous pulmonary nitric oxide production measured from exhaled air is increased in patients with severe cirrhosis. *J Hepatol* 1995; 23: 471-3.
75. Pilette C, Moreau R, Sogni P, Kirstetter P, Caimail S, Pussard E, et al. Haemodynamic and hormonal responses to long-term inhibition of nitric oxide synthesis in rats with portal hypertension. *Eur J Pharmacol* 1996; 312: 63-8.
76. Davis KL, Martin E, Turko IV, Murad F. Novel effects of nitric oxide. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 203-36.
77. Moncada S., palmer R.M.J., Higgs E.A. - Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.*, 1991, 43,109-142.
78. Vallance p., Moncada s. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet*, 1991,237, 716-718.
79. Philippe Sogni, Richard Moreau, Didier Lebrec. Monoxyde d'azote, vasodilatation et cirrhose: un double (dés)équilibre. *Gastroenterologie Clinique & Biologique* 1999; 23: 101-104.
80. Bosch J, Navasa M, Garcia-Pagan JC, DeLacy AM, Rodes J. Portal hypertension. *Med Clin North Am* 1989; 73: 931-953.
81. Pizcueta MP, Pique JM, Bosch J, et al. Effects of inhibiting nitric oxide biosynthesis on the systemic and splanchnic circulation of rats with portal hypertension. *Br J Pharmacol* 1992; 105: 184-190.
82. Fernandez M, Mejias M, Angermayr B, et al. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 2005; 43: 98-103.
83. Mahl TC, Groszmann RJ. Pathophysiology of portal hypertension and variceal bleeding. *Surg Clin North Am* 1990; 70: 251-266.
84. Bosch J, Garcia-Pagan JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 32: 141-156.

85. Rigau J, Bosch J, Bordas JM, et al. Endoscopic measurement of variceal pressure in cirrhosis: correlation with portal pressure and variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1989; 96: 873–880.
86. Arun J. Sanyal, MBBS, MD, Vijay H. Shah, MD. Portal hypertension Pathobiology, Evaluation, and treatment 2005: 50, 52, 176, 275.
87. Viallet A, Marleau D, Huet M, et al. Hemodynamic evaluation of patients with intrahepatic portal hypertension. Relationship between bleeding varices and the portohepatic gradient. *Gastroenterology* 1975; 69: 1297–1300.
88. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985; 5: 419–424.
89. Casado M, Bosch J, Garcia-Pagan JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 1998; 114: 1296–1303.
90. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage [see comments]. *Gastroenterology* 1990; 99: 1401–1407.
91. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan J, Rodes J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacologic treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37: 902–908.
92. Portal hypertension and its complications. Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V *Gastroenterology*. 2008; 134: 1715-1728.
93. NIEC. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. *N Engl J Med* 1988; 319: 983–989.
94. O'Brien S, Keogan M, Patchett S, McCormick PA, Afdhal N, Hegarty JE. Postprandial changes in portal haemodynamics in patients with cirrhosis. *Gut* 1992; 33: 364-7.
95. Berzigotti A, Dapporto S, Angeloni L, Ramilli S, Bianchi G, Morelli MC, et al. Postprandial splanchnic haemodynamic changes in patients with liver cirrhosis and patent paraumbilical vein. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1339-45.

96. Janssen HL, Wijnhoud A, Haagsma EB, van Uum SH, van Nieuwkerk CM, Adang RP, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival. *Gut* 2001; 49: 720-4.
97. Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998; 27: 1207-12.
98. Bernard B, Cadranet JF, Valla D, Escolano S, Jarlier V, Opolon P. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology* 1995; 108: 1828-34.
99. Rimola A, Bory F, Teres J, Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Rodes J. Oral, nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1985; 5: 463-7.
100. Bleichner G, Boulanger R, Squara P, Sollet JP, Parent A. Frequency of infections in cirrhotic patients presenting with acute gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg* 1986; 73: 724-6.
101. Soriano G, Guarner C, Tomas A, Villanueva C, Torras X, Gonzalez D, et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992; 103: 1267-72.
102. Blaise M, Pateron D, Trinchet JC, Levacher S, Beaugrand M, Pourriat JL. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1994; 20: 34-8.
103. Pauwels A, Mostefa-Kara N, Debenes B, Degoutte E, Levy VG. Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infection. *Hepatology* 1996; 24: 802-6.
104. Hsieh WJ, Lin HC, Hwang SJ, Hou MC, Lee FY, Chang FY, et al. The effect of ciprofloxacin in the prevention of bacterial infection in patients with cirrhosis after upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 962-6.
105. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 41-8.
106. Benavides NC, Fernandez LA, Colombato F, Bessone G, Botto J, Curciarello J, et al. Further evidence linking bacterial infection and upper G.I. Bleeding in cirrhosis. Results from a large multicentric prospective survey in Argentina (abstract). *J Hepatol* 2003; 38: A176.

107. Goulis J, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet* 1999; 353: 139-42.
108. Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut* 2005; 54: 556-63.
109. Gines P, Schrier RWN. Renal Failure in Cirrhosis *Engl J Med* 361: 1279, September 24, 2009 Review Article- Medical Progress Varices.
110. 118. Moreau R, Lebrec D. Molecular and structural basis of portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 445-57.
111. Gadano AC, Sogni P, Heller J, Moreau R, Bories PN, Lebrec D. Vascular nitric oxide production during the development of two experimental models of portal hypertension. *J Hepatol* 1999; 30: 896-903.
112. Fernandez-Seara J, Prieto J, Quiroga J, Zozaya JM, Cobos MA, Rodriguez-Eire JL, et al. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 1304-12.
113. Moreau R, Lee SS, Soupison T, Roche-Sicot J, Sicot C. Abnormal tissue oxygenation in patients with cirrhosis and liver failure. *J Hepatol* 1988; 7: 98—105.
114. Moreau R, Lebrec D. Transduction of antinatriuretic signals in renal proximal tubular cells in cirrhosis. Introduction to novel approaches to the treatment of sodium retention. *J Hepatol* 1998; 28: 1064-9.
115. Gaudin C, Braillon A, Poo JL, Moreau R, Hadengue A, Lebrec D. Regional sympathetic activity, severity of liver disease and hemodynamics in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1991; 13: 161-8.
116. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1581-9.
117. Ginès P. Vaptans: a promising therapy in the management of advanced cirrhosis. *J Hepatol* 2007; 46: 1150-2.
118. Tadataka Yamada, MD Textbook of Gastroenterology 5th ed. 2009: 2308.
119. Moreau R, Lebrec D. Endogenous factors involved in the control of arterial tone in cirrhosis. *J Hepatol* 1995; 22: 370-6.
120. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1819-27.
121. Moreau R, Gaudin C, Hadengue A, Braillon A, Roulot D, Bacq Y, et al. Renal hemodynamics in patients with cirrhosis: relationship with ascites and liver failure. *Nephron* 1993; 65: 359-63.

122. Moreau R, Lebrec D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. *Hepatology* 2006; 43: 385-94.
123. Moreau R. Hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 739-47.
124. Lebrec D, Giuily N, Hadengue A, Vilgrain V, Moreau R, Poynard T, et al. Transjugular intrahepatic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascitis: A randomized trial. *J Hepatol* 1996; 25: 135-44.
125. Fernandez J, Navasa M, Gomez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, Rodes J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35: 140-148.
126. Williams R. Review article: bacterial flora and pathogenesis in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(Suppl. 1): 17-22.
127. Wright G, Jalan R. Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 95-110.
128. 137. Blei AT. Infection, inflammation and hepatic encephalopathy, synergism redefined. *J Hepatol* 2004; 40: 327-330.
129. Shawcross DL, Davies NA, Williams R, Jalan R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40: 247-54.
130. Friedman SL, Millward-Sadler GH, Arthur MJP. Liver fibrosis and cirrhosis. In: Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP, eds. *Wright's liver and biliary disease*. London: Saunders, 1992: 821-81.
131. Saunders JB, Walters JRF, Davis P, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br Med J* 1981; 282: 263-6.
132. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E, and the liver study group of «V Cervello» hospital. Survival and prognosis indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 468-75.
133. William Berribi, *Hépatologie gastro-entérologie Med-Line*, 2003.
134. Stanley MD. Cohen, M.D. Images in Clinical Medicine, *NEJM* Volume 341 Number 6, 1999: 419.
135. Thabut D, Moreau R, Lebrec D. Screening for esophageal varices: endoscopy, other tools, or endoscopy and other tools? *Hepatology* 2008; 47: 1434-6.

136. Gressner AM, Tittor W, Negwer A, Pick-Kober KH. Serum concentration of laminin and aminoterminal of type III procollagen in relation to the portal venous pressure of fibrotic liver diseases. *Clin Chim Acta* 1986; 161: 249-58.
137. Thabut D, Imbert-Bismut F, Cazals-Hatem D, Messous D, Muntenaus M, Valla D, et al. Relationship between the Fibrotest and portal hypertension in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 359-68.
138. Vizzutti F, Arena U, Romanellui RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45: 1290-7.
139. Lemoine M, Katsahian S, Ziol M, Nahon P, Ganne-Carrie N, Kazemi F, et al. Liver stiffness measurement as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated C virus or alcohol-related cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1102-10.
140. Thabut D, Trabut JB, Massard J, Rudler M, Muntenau M, Messous D, et al. Non-invasive diagnosis of large oesophageal varices with Fibro Test in patients with cirrhosis: a preliminary retrospective study. *Liver Int* 2006; 26: 271-8.
141. Kazemi F, Kettaneh A, N'Kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrié N, Trinchet JC, et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol* 2006; 45: 230-5.
142. Abu Yousef MM. Normal and respiratory variations of the hepatic and portal venous duplex Doppler waveforms with simultaneous electrocardiographic correlations. *J Ultrasound Med* 1992, 11: 263-268.
143. Bolondi L, Gandolfi L, Arienti V, Caletti GC, Corcionni E, Gasbarrini G, et al. Ultrasonography in the diagnosis of portal hypertension: diminished response of portal vessels to respiration. *Radiology* 1982; 142: 167-72.
144. Tabourel P, Blanc P, Dauzat M, Chabre M, Pradel J, Gallix B, et al. Doppler study of mesenteric, hepatic, and portal circulation in alcoholic cirrhosis: relationship between quantitative Doppler measurements and the severity of portal hypertension and hepatic failure. *Hepatology* 1998; 28: 932-6.

145. Vilgrain V, Lebrech D, Menu Y, Scherrer A, Nahum H. Comparison between ultrasonographic signs and the degree of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Gastrointest Radiol* 1990; 15: 218-22.
146. Perri R, Chioran MV, Fidler JL, Fletcher JG, Talwalkar JA, Stadheim L, et al. A prospective evaluation of computerized tomographic scanning as a screening modality for esophageal varices. *Hepatology* 2008; 47: 1587-94.
147. Annet L, Materne R, Danse E, Jamart J, Horsmans Y, Van Beers BE. Hepatic flow parameters measured with MR imaging and Doppler US: correlations with degree of cirrhosis and portal hypertension. *Radiology* 2003; 229: 409-14.
148. M.P. Vullierme, V. Vigrain. Exploration non angiographique de l'hypertension portale. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 33-505-A-10.
149. J.Fays, A.Trheux. Exploration radiologique de l'œsophage. *Acta Endoscopica et Radiocinematographica*, Tome VII - N° 3 – 1977: 147.
150. Japanese Research Society for Portal Hypertension. The general rules for recording endoscopic findings of esophageal varices. *Jpn J Surg* 1980; 10: 84–87.
151. Sarin S.K, Kumara A. Gastric varices: Profile, Classification, and Management. *Am. J. Gastroenterol.*, 1989, 84, 1244-1249.
152. De Franchis R, Eisen GM, Laine L, Fernandez-Urie I, Herrerias JM, Brown RD, et al. Esophageal capsule endoscopy for screening and surveillance of esophageal varices in patients with portal hypertension. *Hepatology* 2008; 47: 1595-603.
153. Staritz M, Poralla T, Meyer zum Buschenfelde KH. Intravascular variceal pressure assessed by endoscopic fine needle puncture under basal conditions.Vasalva's manoeuvre and after glycerytrinitrate application. *Gut* 1985; 26: 525-30.
154. Bosch J, Bordas JM, Rigau J, Viola C, Mastai R, Kravetz D, et al. Non invasive measurement of the pressure of oesophageal varices using an endoscopic gauge: comparison with measurement by variceal puncture in patients undergoing endoscopic sclerotherapy. *Hepatology* 1986; 6: 667-72.
155. Gertsch PH, Fischer G, Kleber G, Wheatley AM, Geigen-Berger G, Sauerbruch T. Manometry of oesophageal varices: comparison of an endoscopic balloon technique with needle puncture. *Gastroenterology* 1993; 105: 159-66.

156. Rigau J, Bosch J, Bordas JM, Navasa M, Mastai R, Kravetz D, et al. Endoscopic measurement of variceal pressure in cirrhosis: correlation with portal pressure and variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1989; 96: 873-80.
157. Nevens F, Sprengers D, Feu F, Bosch J, Fevery J. Measurement of variceal pressure with an endoscopic pressure sensitive gauge: validation and effect of propranolol therapy in chronic conditions. *J Hepatol* 1996; 24: 66-73.
158. Nevens F, Van Steenberghe W, Yap SH, Fevery J. Assessment of variceal pressure by continuous non-invasive endoscopic registration: a placebo controlled evaluation of the effect of terlipressin and octreotide. *Gut* 1996; 38: 129-34.
159. Nevens F, Bustami R, Scheys I, Lesaffre E, Fevery J. Variceal pressure is a factor predicting the risk of a first variceal bleeding: a prospective cohort study in cirrhotic patients. *Hepatology* 1998; 27: 15-9.
160. El Atti EA, Nevens F, Bogaerts K, Verkebe G, Fevery J. Variceal pressure is a strong predictor of variceal haemorrhage patients with cirrhosis as well in patients with non-cirrhotic portal hypertension. *Gut* 1999; 45: 618-21.
161. Sphar L, Giostra E, Morard I, Mentha G, Hadengue A. La mesure de pression des varices oesophagiennes lors d'endoscopie est une alternative à la mesure invasive de la pression portale chez des patients atteints de cirrhose. *Gastroentérol Clin Biol* 2003; 27: A138.
162. Escorvell A, Bordas JM, Castaneda B, Liach J, Garcia-Pagan JC, Rodes J, et al. Predictive value of the variceal pressure response to continued pharmacological therapy with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology* 2000; 31: 1061-7.
163. Boustiere C, Dumas O, Jouffre C, Letard JC, Patouillard B, Etaix JP et al. Endoscopic ultrasonography classification of gastric varices in patients with cirrhosis. Comparaison with endoscopic findings. *J Hepatol* 1994; 19: 268-272.
164. C. Chagneau-Derrode, C. Silvain. Physiopathologie de l'hypertension portale: mise à jour. *EMC* 2005: 7-007-A-50.
165. North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. *N Engl J Med* 1988; 319: 983-989.

166. Zoli M, Merkel C, Magalotti D, et al. Evaluation of a new endoscopic index to predict first bleeding from the upper gastrointestinal tract in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1996; 24: 1047–1052.
167. Rigo GP, Merighi A, Chahin NJ, et al. A prospective study of the ability of three endoscopic classifications to predict hemorrhage from esophageal varices. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 425–429.
168. Sarin SK, Lahoti D, Saxena S, et al. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992; 16: 1343–1349.
169. Zakim and boyer's *Hepatology*. A textbook of liver disease, fifth edition. 2006, Chapter 19, p 364.
170. Burak KW, Lee SS, Beck PL. Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia (GAVE) syndrome. *Gut* 2001; 49: 866–872.
171. Tanoue K, Hashizume M, Wada H, et al. Effects of endoscopic injection sclerotherapy on portal hypertensive gastropathy: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 582–585.
172. D'Amico G, Montalbano L, Traina M, et al. Natural history of congestive gastropathy in cirrhosis. *Gastroenterology* 1990; 99: 1558–1564.
173. Carpinelli L, Primignani M, Preatoni P, et al. Portal hypertensive gastropathy: reproducibility of a classification, prevalence of elementary lesions, sensitivity and specificity in the diagnosis of cirrhosis of the liver. A NIEC multicenter study. *Ital J Gastroenterol Hepatology* 1997; 29: 533–540.
174. Primignani M, Carpinelli M, Preatoni P, et al. Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 2000; 119: 181–187.
175. Burak KW, Lee SS, Beck PL. Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia (GAVE) syndrome. *Gut* 2001; 49: 866–872.
176. Payen J-L, Cales P, Voigt J-J, et al. Severe portal hypertensive gastropathy and antral vascular ectasia are distinct entities in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1995; 108: 138–144.
177. McHutchison JG. Differential diagnosis of ascites. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 191–202.
178. Gines P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7: 122–8.

179. Moore K.P., Wong F., Gines P., Bernardi M., Ochs A., Salerno F., et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club Hepatology 2003; 38: 258-266
180. J.-D. Grangé, Conduite à tenir devant une ascite. EMC, 7-007-B-18.
181. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. Hepatology 2004; 39: 841-56.
182. Webster ST, Brown KL, Lucey MR, Nostrant TT. Hemorrhagic complications of large volume abdominal paracentesis. Am J Gastroenterol 1996; 91: 366-8.
183. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. Ann Intern Med 1992; 117: 215-20.
184. 185. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. Hepatology 2004; 39: 841-56.
185. Angeloni S, Nicolini G, Merli M, Nicolao F, Pinto G, Aronne T, et al. Validation of automated blood cell counter for the determination of polymorphonuclear cell count in the ascitic fluid of cirrhotic patients with or without spontaneous bacterial peritonitis. Am J Gastroenterol 2003; 98: 1844-8.
186. Castellote J, Lopez C, Gornals J, Tremosa G, Farina ER, Baliellas C, et al. Rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis by use of reagent strips. Hepatology 2003; 37: 893-6.
187. Grangé JD. How to treat and to prevent spontaneous bacterial peritonitis? Gastroentérol Clin Biol 2004; 28(spec2): B278-B286.
188. Grangé JD, Amiot X. Nitric oxide and renal function in cirrhotic patients with ascites: from physiopathology to practice. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16: 567-70.
189. Ginès P, Berl T, Bernardi M, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. Hepatology 1998; 28: 851-864.
190. Planas R, Montoliu S, Ballesté B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006; 4: 1385-1394.
191. Ginès P, Uriz J, Calahorra B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. Gastroenterology. 2002, 1839-47.

192. Haussinger D, Kircheis G, Fischer R, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? *J Hepatol.* 2000 Jun; 32: 1035-8.
193. Guevara M, Uriz J, Arcos E, et al. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in cirrhosis: A post hoc time-dependent analysis of the international study group on refractory ascites trial. *Hepatology* 2006; 44: 677A.
194. Baccaro Me, Guevara M, Torre A, et al. Hyponatremia predisposes to hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Results of a prospective study with time dependent analysis. *Hepatology* 2006; 44: 118A.
195. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascitis. *Gastroenterology* 1993; 105: 229–36.
196. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164–76.
197. D. Aguillon, P. Seguin and Y. Mallédant. Syndrome hépatorénal: de la physiopathologie au traitement. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* Volume 22, Issue 1, 1 January 2003, Pages 30-38.
198. Spahr L, Pomier Layrargues G. Encéphalopathie hépatique. *Hépto-Gastro.* 1997; 4: 391-6.
199. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy, definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology.* 2002 Mar; 35(3): 716-21.
200. Riordan SM, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 1997; 337: 473.
201. C. Francoz, F. Durand. Encéphalopathie hépatique: comment optimiser la prise en charge en réanimation? *Réanimation* (2007) 16, 498—503.
202. Herve P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J.* 1998; 11: 1153-66.
203. J. Bernard, J.-P. Levy, B.Varet, J.-P. Clauvel, J.-D. Rain, Y. Sultan. *Hématologie* 9^{ème} édition, MASSON 1998: 213.

204. Perrillo R, Tamburro C, Regenstein F, Balart L, Bodenheimer H, Silva M et al. Low-dose, titratable interferon alpha in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Gastroenterology* 1995; 109: 908-916.
205. Anna S. F. Lok and Brian J. McMahon. AASLD Practice Guidelines, Chronic Hepatitis B: Update 2009. *Hepatology*, Vol. 50, No. 3, 2009.
206. Marc G. Ghany, Doris B. Strader, David L. Thomas, and Leonard B. Seeff. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. *Hepatology*, Vol. 49, No. 4, 2009.
207. Sevenet F, Capron J. Ponction biopsie hépatique. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Hépatologie*, 7-010-A-10, 1989: 1-6.
208. Buffet C. Cirrhose biliaire primitive. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Hépatologie*, 7-015-A-60, 1992: 1-7
209. Poupon R, Balkau B, Group UP. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1342-1347.
210. Bomford A, Williams R. Long-term results of venesection therapy in idiopathic haemochromatosis. *Q J Med* 1976; 45: 611-623.
211. Brissot P, Moirand R, Guyader D, Deugnier Y. Surcharges en fer. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Hépatologie*, 7-200-A-10, 1995: 1-16.
212. Durand F, Benhamou J. Maladie de Wilson. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Hépatologie*, 7-210-A-10, 1997.
213. Moirand R, Deugnier Y. Prise en charge et surveillance de la cirrhose, *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 7-034-B-12.
214. Indications de la transplantation hépatique. Texte des recommandations. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29: 590-6.
215. Éric Jacquet, Pierre Puche, Samir Jaber, Francis Navarro, Georges-Philippe Pageaux. Principes de prise en charge des complications des malades cirrhotiques. *La revue du praticien*/2005: 55.
216. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-9.
217. Jean-Ariel Bronstein, Jean-Luc Caumes, Martial Richecœur, Anne-Sylvie Lipovac, Francis Klotz. Complications digestives et hépatiques des schistosomoses, *Hépto-Gastro*. Volume 10, Numéro 6, 425-34, Novembre 2003, Mini-revue.

218. 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.
219. Dominique Valla. Thrombose porte: Les anticoagulants, Les Journées EPU Paris VII – Journée d'Hépatologie de l'Hôpital Beaujon, Paris, le 7 janvier 2006.
220. Zeitoun, Escolano, Hadengue, et-al. Outcome of Budd-Chiari syndrome: a multivariate analysis of factors related to survival including surgical portosystemic shunting *Hepatology* 30 1999 84-89.
221. Aurélie Plessier, Bertrand Condat, Dominique Valla. Syndrome de Budd-Chiari primitive, Sang Thrombose Vaisseaux. Volume 16, Numéro 6, 317-21, Juin 2004, Urgence vasculaire.
222. Boyer TD, Haskal ZJ; American Association for the Study of Liver Diseases. The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension: update 2009. *Hepatology*. 2010 Jan; 51(1): 306.
223. Ala I. Sharara, M.D. and Don C. Rockey, M.D. Gastroesophageal Variceal Hemorrhage., *N Engl J Med* 345(9): 669-681 August 30, 2001.
224. Cardenas A, Ginés P, Uriz J, Bessa X, Salmeron JM, MasA, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short term prognosis. *Hepatology* 2001; 34: 671-6.
225. De Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2001; 5: 645-63.
226. Les traitements d'urgence des hémorragies digestives hautes de l'hypertension portale de la cirrhose. Rapport final de la réunion de consensus. *Gastroenterol Clin Biol* 1990; 14: 63B-67B.
227. Castaneda B, Morales J, Lionetti R, Moitinho E, Andreu V, Perez-Del-Pulgar S, et al. Effects of volume restitution following a portal hypertensive-related bleeding in anesthetized cirrhotic rats. *Hepatology* 2001; 33: 821-5.
228. Vlavianos P, Westaby D. Management of acute variceal haemorrhage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 335-42.
229. Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1655-61.

230. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur K, Kasper R, Paul M, Yahav J, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 193-200.
231. Conférence de consensus. Complications de l'hypertension portale. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: B318-B323.
232. Panos MZ, Moore K, Vlachianos P, Chambers J, Anderson J, Gimson A, et al. Effects of therapeutic paracentesis for tense ascites: sequential hemodynamic changes and right atrial size. *Hepatology* 1990; 11: 662-6.
233. Pozzi M, Osculati G, Boari G, Serboli P, Colombo P, Lambrughi C, et al. Time course of circulatory and humoral effects of rapid total paracentesis in cirrhotic patients with tense, refractory ascites. *Gastroenterology* 1994; 106: 709-19.
234. Kravetz D, Romero G, Argonz J, Guevara M, Suarez A, Abecasis R, et al. Total volume paracentesis decreases variceal pressure, size, and variceal wall tension in cirrhotic patients. *Hepatology* 1997; 25: 59-62.
235. Coffin B, Pocard M, Panis Y, Riche F, Laine MJ, Bitoun A, et al. Erythromycin improves the quality of EGD in patients with acute upper GI bleeding: a randomised controlled study. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 174-9.
236. Frossard JL, Spahr L, Queneau PE, Giostra E, Burckhardt B, Ory G, et al. Erythromycin intravenous bolus infusion in acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2002; 123: 17-23.
237. 193. Société nationale française de gastroentérologie, Association française pour l'étude du foie. Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Conférence de consensus. Texte court. Paris, 4 et 5 décembre 2003. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: B318-23.
238. Thakeb F, Salam Z, Salam H, Abdel Raouf T, Abdel Kader S, Abdel Hamid H. The value of combined use of N-butyl-2-cyanoacrylate and ethanolamine oleate in the management of esophagogastric varices. *Endoscopy* 1995; 27: 358-64.
239. Roberto de Franchis, Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of Hepatology*, Volume 53, Issue 4, October 2010, Pages 762-768.

240. Lebrec D, Vinel JP, Dupas JL. Complications of portal hypertension in adults: a French consensus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 403-10.
241. Propranolol prevents first gastrointestinal bleeding in non-ascitic cirrhotic patients. Final report of a multicenter randomized trial. The Italian Multicenter Project for Propranolol in Prevention of Bleeding. *J Hepatol* 1989; 9: 75-83.
242. Conn HO. Propranolol-induced reduction in recurrent variceal hemorrhage in schistosomiasis. *Hepatology* 1990; 11: 1090-2.
243. Lebrec D, Poynard T, Capron JP, Hillon P, Geoffroy P, Roulot D, et al. Nadolol for prophylaxis of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. A randomized trial. *J Hepatol* 1988; 7: 118-25.
244. Pascal JP, Cales P. Propranolol in the prevention of first upper gastrointestinal tract hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. *N Engl J Med* 1987; 317: 856-61.
245. Bureau C, Peron JM, Alric L, Morales J, Sanchez J, Barange K, et al. Treatment of portal hypertension: Adapting medical therapy to hemodynamic response for the prevention of bleeding. *Hepatology* 2002; 36: 1361-6.
246. Cales P. Optimal use of propranolol in portal hypertension. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29: 207-8.
247. Abraczinskas DR, Ookubo R, Grace ND, Groszmann RJ, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Propranolol for the prevention of first esophageal variceal hemorrhage: a lifetime commitment? *Hepatology* 2001; 34: 1096-102.
248. Angelico M, Carli L, Piat C, Gentile S, Capocaccia L. Effects of isosorbide-5-mononitrate compared with propranolol on first bleeding and long-term survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 1632-9.
249. Garcia-Pagan JC, Villanueva C, Vila MC, Albillos A, Genesca J, Ruiz-Del-Arbol L, et al. Isosorbide mononitrate in the prevention of first variceal bleed in patients who cannot receive beta-blockers. *Gastroenterology* 2001; 121: 908-14.
250. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992; 16: 1343-9.

251. BurroughsAK, Jenkins WJ, Sherlock S, DunkA,Walt RP, OsuaforTO, et al. Controlled trial of propranolol for the prevention of recurrent variceal hemorrhage in patients with cirrhosis.NEngl J Med 1983; 309: 1539-42.
252. Lebrec D, Poynard T, Bernuau J, Bercoff E, Nouel O, Capron JP, et al. A randomized controlled study of propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a final report. Hepatology 1984; 4: 355-8.
253. Colombo M, de Franchis R, Tommasini M, Sangiovanni A, Dioguardi N. Beta-blockade prevents recurrent gastrointestinal bleeding in well-compensated patients with alcoholic cirrhosis: a multicenter randomized controlled trial. Hepatology 1989; 9: 433-8.
254. Rossi V, Cales P, Burtin P, Charneau J, Person B, Pujol P, et al. Prevention of recurrent variceal bleeding in alcoholic cirrhotic patients: prospective controlled trial of propranolol and sclerotherapy. J Hepatol 1991; 12: 283-9.
255. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. Hepatology 1995; 22: 332-54.
256. Luketic VA. Management of portal hypertension after variceal hemorrhage. Clin Liver Dis 2001; 5: 677-707.
257. Thabut D. Gastrointestinal hemorrhage. How to prevent rebleeding: role of pharmacological and endoscopic treatments. Gastroenterol Clin Biol 2004; 28(suppl2): B73-B82.
258. Heresbach D, Jacquelinet C, Nouel O, Chaperon J, Bretagne JF, Gosselin M. Sclerotherapy versus ligation in hemorrhage caused by rupture of esophageal varices. Direct meta-analysis of randomized trials. Gastroenterol Clin Biol 1995; 19: 914-20.
259. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding.Ameta-analysis. Ann Intern Med 1995; 123: 280-7.
260. Karsan HA, Morton SC, Shekelle PG, Spiegel BM, Suttorp MJ, Edelstein MA, et al. Combination endoscopic band ligation and sclerotherapy compared with endoscopic band ligation alone for the secondary prophylaxis of esophageal variceal hemorrhage: a metaanalysis. Dig Dis Sci 2005; 50: 399-406.
261. Luca A, D'Amico G, La Galla R, Midiri M, Morabito A, Pagliaro L. TIPS for prevention of recurrent bleeding in patients with cirrhosis: meta-analysis of randomized clinical trials. Radiology 1999; 212: 411-21.

262. Spina GP, Henderson JM, Rikkers LF, Teres J, Burroughs AK, Conn HO, et al. Distal spleno-renal shunt versus endoscopic sclerotherapy in the prevention of variceal rebleeding. A meta-analysis of 4 randomized clinical trials. *J Hepatol* 1992; 16: 338-45.
263. Wu CY, Yeh HZ, Chen GH. Pharmacologic efficacy in gastric variceal rebleeding and survival: including multivariate analysis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 127-32.
264. Tan PC, Hou MC, Lin HC, Liu TT, Lee FY, Chang FY, 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.
265. J.-D. Grangé. Conduite à tenir devant une ascite, EMC 7-007-B-18.
266. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, Gaya J, Bory F, Rimola A, et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology* 1983; 84(5Pt1): 961-8.
267. Tito L, Gines P, Arroyo V, Planas R, Panes J, Rimola A, et al. Total paracentesis associated with intravenous albumin management of patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1990; 98: 146-51.
268. Consensus conference. Complications of portal hypertension in adults: consensus text (long and short texts). *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: 135-52.
269. Rimola A, Salmeron JM, Clemente G, Rodrigo L, Obrador A, Miranda ML, et al. Two different dosages of cefotaxime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: results of a prospective, randomized, multicenter study. *Hepatology* 1995; 21: 674-9.
270. Grangé JD, Amiot X, Grange V, Gutmann L, Biour M, Bodin F, et al. Amoxicillin-clavulanic acid therapy of spontaneous bacterial peritonitis: a prospective study of twenty-seven cases in cirrhotic patients. *Hepatology* 1990; 11: 360-4.
271. Navasa M, Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1011-7.
272. Grangé JD, Roulot D, Pelletier G, Pariente EA, Denis J, Ink O, et al. Norfloxacin primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a double-blind randomized trial. *J Hepatol* 1998; 29: 430-6.

273. Terra C, Guevara M, Torre A, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology* 2005; 129: 1944–1953.
274. Hampel H, Bynum GD, Zamora E, et al. Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2206–2210.
275. Salerno F, Gerbes A, Gines P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56: 1310–1318.
276. Moreau R, Durand F, Poynard T et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002; 122: 923–30
277. Hadengue A, Gadano A, Moreau R et al. Beneficial effects of the 2-day administration of terlipressin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 1998; 29: 565–70.
278. Halimi C, Bonnard P, Bernard B et al. Effect of terlipressin (Glypressin) on hepatorenal syndrome in cirrhotic patients: results of a multicentre pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 153–8
279. Mulkay JP, Louis H, Donckier V et al. Long-term terlipressin administration improves renal function in cirrhotic patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. *Acta Gastroenterol Belg* 2001; 64: 15–9.
280. Solanki P, Chawla A, Garg R et al. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 152–6.
281. Uriz J, Gines P, Cardenas A et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000; 33: 43–8.
282. Ortega R, Gines P, Uriz J et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, non randomized study. *Hepatology* 2002; 36: 941–8.
283. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004; 40: 55–64.
284. Brensing KA, Textor J, Perz J et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000; 47: 288–95.

285. McIntyre CW, Fluck RJ, Freeman JG, Lambie SH. Characterization of treatment dose delivered by albumin dialysis in the treatment of acute renal failure associated with severe hepatic dysfunction. *Clin Nephrol* 2002; 58: 376-83
286. Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M et al. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 361-5
287. Cassinello C, Moreno E, Gozalo A et al. Effects of orthotopic liver transplantation on vasoactive systems and renal function in patients with advanced liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 179-86.
288. Mitzner SR, Klammt S, Peszynski P et al. Improvement of multiple organ functions in hepatorenal syndrome during albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system. *Ther Apher* 2001; 5: 417-22.
289. American College of Gastroenterology, Blei AT, Córdoba J. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(7): 1968-76.
290. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004. CD003044.
291. Strauss E, Tramote R, Silva EP, Caly WR, Honain NZ, Maffei RA, et al. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology* 1992; 39: 542—5.
292. Bass NM. Review article: the current pharmacological therapies for hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(Suppl 1): 23—31.
293. Goulenok C, Bernard B, Cadranet JF, Thabut D, Di Martino V, Opolon P, et al. Flumazenil versus placebo in hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 361-72.
294. Maleux G, Verslype C, Heye S, Wilms G, Marchal G, Nevens F. Endovascular shunt reduction in the management of transjugular portosystemic shunt-induced hepatic encephalopathy: preliminary experience with reduction stents and stent-grafts. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188(3): 659-64.
295. Weintraub JL, Mobley DG, Weiss ME, Swanson E, Kothary N. A novel endovascular adjustable polytetrafluoroethylene-covered stent for the management of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18(4): 563-6.

296. Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Yamamoto K, Kaneko M, Kawano Y, et al. Long-term results of partial splenic artery embolization as supplemental treatment for portal-systemic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(1): 43-7.
297. Holden A, Ng R, Gane E, Hill A, McCall J. A technique for controlled partial closure of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt tract in a patient with hepatic encephalopathy. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17(12): 1957-61.
298. Choi JY, Bae SH, Yoon SK, Cho SH, Yang JM, Han JY, et al. Preconditioning by extracorporeal liver support (MARSTTM) of patients with cirrhosis and severe liver failure evaluated for living donor liver transplantation-a pilot study. *Liver Int* 2005; 25: 740-5.
299. Mechtcheriakov S, Graziadei IW, Mattedi M, Bodner T, Kugener A, Hinterhuber HH, et al. Incomplete improvement of visuo-motor deficits in patients with minimal hepatic encephalopathy after liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 77—83.
300. D'Amico G. Esophageal varices: from appearance to rupture: natural history and prognostic indicators. In: Grozmann RJ, Bosh J, editors. *Portal hypertension in the 21st century*. Dordrecht: Kluwer; 2004. p. 147-54.
301. Sylvie Naveau, Gabriel Perlemuter, Axel Balian. Épidémiologie et histoire naturelle de la cirrhose. *La revue du praticien*/2005: 05. P: 1529, 1530.
302. Calès P, Pascal JP. Histoire naturelle des varices oesophagiennes au cours de la cirrhose (de la naissance à la rupture). *Gastroenterol Clin Biol* 1988; 12: 245-54.
303. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004; 40(3): 652-9.
304. De Dombal FT, Clarke JR, Clamp SE, Malizia G, Kotwal MR, Morgan AG. Prognostic factors in upper G.I. bleeding. *Endoscopy* 1986; 18(Suppl 2): 6-10.
305. McCormick PA, O'Keefe C. Improving prognosis following a first variceal haemorrhage over four decades. *Gut* 2001; 49(5): 682-5.
306. Levacher S, Letoumelin P, Pateron D, Blaise M, Lapandry C, Pourriat JL. Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet* 1995; 346(8979): 865-8.

307. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Outcome of patients with cirrhosis requiring intensive care unit support: prospective assessment of predictors of mortality. *J Gastroenterol* 1998; 33(1): 73-9.
308. Chalasani N, Kahi C, Francois F, Pinto A, Marathe A, Bini EJ, et al. Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter, cohort study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(3): 653-9. 218. Poynard T, Chaput JC, Mary JY, Scolaro M, Buffet C, Etienne JP. Analyse critique des facteurs liés à la mortalité au trentième jour dans les hémorragies digestives hautes du cirrhotique. *Gastroenterol Clin Biol* 1980; 4(10): 655-65.
309. Poynard T, Chaput JC, Mary JY, Scolaro M, Buffet C, Etienne JP. Analyse critique des facteurs liés à la mortalité au trentième jour dans les hémorragies digestives hautes du cirrhotique. *Gastroenterol Clin Biol* 1980; 4(10): 655-65.
310. Bernard B, Grangé JD, Nguyen Khac E, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 29(6): 1655-61.
311. P. Kamath, R. Wiesner, M. Malinchoc, et al, « A model to predict survival in patients with end-stage liver disease », dans *Hepatology*, vol. 33, no 2, 2001, p. 464-70
312. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91-6.
313. Habib S, Berk B, Chang CC, Demetris AJ, Fontes P, Dvorchik I, et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transpl* 2006; 12: 440-7.
314. Conférence de consensus: complications de l'hypertension portale. *Gastroenterol* 2004; 28: B324-34.
315. Gines A, Escorcell A, Gines P, Salo J, Jimenez W, Inglada L. Incidence, predictive factors and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascitis. *Gastroenterol* 1993; 105: 229-36.
316. Trinchet JC. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26: B144-B153.
317. Christensen E, Krintel JJ, Hansen SM, Johansen JK, Juhl E. Prognosis after the first episode of gastrointestinal bleeding or coma in cirrhosis. Survival and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 999-1006.

318. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 30: 890-5.
319. Maria-Carlota Londoño, Andrés Cárdenas, Mónica Guevara, Llorenç Quintó, Dara de las Heras, Miguel Navasa, Antoni Rimola, Juan-Carlos Garcia-Valdecasas, Vicente Arroyo, and Pere Ginès. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut*. 2007 September; 56(9): 1283–1290.
320. De Lisi S, et al. Oesophagogastroduodenoscopy in patients with cirrhosis: Extending the range of detection beyond portal hypertension. *Dig Liver Dis* (2010), doi: 10.1016/j.dld.2010.04.004.
321. Om K Pathak, Raju Paudel, Om B Panta, Hom P Pant, Bishnu R Giri, Baikuntha Adhikari. Retrospective study of the clinical profile and prognostic indicators in patients of alcoholic liver disease admitted to a tertiary care teaching hospital in Western Nepal. *Saudi J Gastroenterol*. 2009 Jul-Sep; 15(3): 171-5.
322. Quinn PG, Johnston DE. Detection of chronic liver disease: costs and benefits. *The Gastroenterologist* 1997; 5: 58-77.
323. A. Cherkaoui; A. Essaid, A. Ibrahimi, A. Halimi, C. Nejari, H. Ouazzani; K. Krati, K. Hallouly; K. Benhayoun, M. Benazzouz, N. Amrani, N. Kanouni; W. Samri, Y. Abkari. Prise en charge de l'hépatite C au Maroc: Résultats préliminaires de l'étude Practice. 13ème Journées de Gastroentérologie d'Afrique Francophone & 15ème Congrès National de Gastroentérologie. Mai, 2010.
324. Omar Brousky. Maroc: polémique sur l'interdiction de l'alcool aux musulmans, AFP: 13 janvier 2010.
325. Sylvie Naveau, Eric Borotto, Vincent Giraud, Marc Bardou, Alain Aubert, Yasmina Lazizi, Frederique Capron, Thierry Poynard, Jean-Claude Chaput. Analyse descriptive des malades ayant une maladie alcoolique du foie hospitalisés dans un service d'Hépatogastroentérologie. *Gastroenterol Clin Biol*, 1999, 23, 644-651.
326. K. Charaf, Z. Semlani, A. Diffaa, K. Krati. Cirrhose post hépatite virale C (A propos de 46 cas). Service de gastroentérologie, CHU de Marrakech. Maroc 13ème Journées de Gastroentérologie d'Afrique Francophone & 15ème Congrès National de Gastroentérologie. Mai, 2010.
327. Saunders JB, Walters JRF, Davis P, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br Med J* 1981; 282: 263-6.

328. R. Smaili, K. Siai, N. Ben Mahmoud, H. Elloumi, M. Ghozzi, N. El Jeridi, Mm. Azzouz. Le profil épidémiologique, Clinique et évolutif des cirrhotiques d'âge jeune. 13ème Journées de Gastroentérologie d'Afrique Francophone & 15ème Congrès National de Gastroentérologie. Mai, 2010.
329. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E, and the liver study group of «V Cervello» hospital. Survival and prognosis indicators in compensated and decompensated cirrhosis. Dig Dis Sci 1986; 31: 468-75.
330. Friedman SL, Millward-Sadler GH, Arthur MJP. Liver fibrosis and cirrhosis. In: Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP, eds. Wright's liver and biliary disease. London: Saunders, 1992: 821-81.
331. Rosario Gonzalez-Casas, E Anthony Jones, and Ricardo Moreno-Otero. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. World J Gastroenterol. 2009 October 7; 15(37): 4653–4658.
332. Karine Warin, Traitement de l'hypertension portale par shunt portosystémique intrahépatique par voie transjugulaire: Etude monocentrique et facteurs pronostiques. Thèse de médecine 24 juin 2005.
333. F Botta, E Giannini, P Romagnoli, A Fasoli, F Malfatti, B Chiarbonello, E Testa, D Risso, G Colla, and R Testa. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. Gut. 2003 January; 52(1): 134–139.
334. Amir A. Qamar, Norman D. Grace, Roberto J. Groszmann, Guadalupe Garcia-Tsao, Jaime Bosch, Andrew K. Burroughs, Cristina Ripoll, Rie Maurer, Ramon Planas, Angels Escorsell, Juan Carlos Garcia-Pagan, David Patch, Daniel S. Matloff, Robert Makuch, Gabriel Rendon and Portal Hypertension Collaborative Group. Incidence, Prevalence and Clinical Significance of Abnormal Hematologic Indices in Compensated Cirrhosis. Clinical Gastroenterology and Hepatology, Volume 7, Issue 6, June 2009, Pages 689-695.
335. Yokoi Y, Suzuki S, Baba S, Inaba K, Konno H, Nakamura S. Clinicopathological features of hepatocellular carcinomas (HCCs) arising in patients without chronic viral infection or alcohol abuse: a retrospective study of patients undergoing hepatic resection. J Gastroenterol. 2005 Mar; 40(3): 274-82.
336. McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, Sigal S, Bourliere M, Berg T, Gordon SC, Campbell FM, Theodore D, Blackman N, Jenkins J, Afdhal NH; TPL102357 Study

Group. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med*. 2007 Nov 29; 357(22): 2227-36.

337. M. Diarra, A. Konaté, A. Diarra, M. Kane, M. Touré, M. Dembélé, M. Bagayogo, S. Sidibé, H.A. Traoré and M. -Y. Maïga. Intérêt de l'échographie dans le diagnostic de la cirrhose en milieu tropical. *J. Afr. Hépatol. Gastroentérol*. (2009) 3: 125-129.
338. Brown JJ, Naylor MJ, Yagan N. Imaging of hepatic cirrhosis. *Radiology* 1997; 202: 1-16.
339. Giorgio A, Amoroso P, Lettieri G, Fico P, De Stefano G, Finelli L et al. Cirrhosis: value of caudate to right lobe ratio in diagnosis with US. *Radiology* 1986; 161: 443-5.
340. Hess CF, Schmiedl U, Koelbel G, Knecht R, Kurtz B. Diagnosis of liver cirrhosis with US: receiver-operating characteristic analysis of multidimensional caudate lobe indexes. *Radiology* 1989; 17: 349-51.
341. Di Lelio A, Cestari C, Lomazzi A, Beretta L. Cirrhosis: diagnosis with sonographic study of the liver surface. *Radiology* 1989; 172: 389-92.
342. Ferral H, Male R, Cardiel M, Munoz L, Quiroz y Ferrari F. Cirrhosis: diagnosis by liver surface analysis with high-frequency ultrasound. *Gastrointest Radiol* 1992; 17: 74-8.
343. Ladenheim JA, Luba DG, Yao F, Gregory PB, Jeffrey RB, Garcia G. Limitations of liver surface US in the diagnosis of cirrhosis. *Radiology* 1992; 185: 21-4.
344. Bolondi L, Gandolfi L, Arienti V, Caletti GC, Corcioni E, Gasbarrini G et al. Ultrasonography in the diagnosis of portal hypertension: diminished response of portal vessels to respiration. *Radiology* 1982; 142: 167-72.
345. Vilgrain V, Lebrech D, Menu Y, Scherrer A, Nahum H. Comparison between ultrasonographic signs and the degree of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Gastrointest Radiol* 1990; 15: 218-22.
346. Cioni G, Tincani E, D'Alimonte P, Cristani A, Ventura P, Abbati G et al. Relevance of reduced portal flow velocity, low platelet count and enlarged spleen diameter in the non-invasive diagnosis of compensated cirrhosis. *Eur J Med* 1993; 2: 408-10.
347. Goyal AK, Pokharna DS, Sharma SK. Ultrasonic diagnosis of cirrhosis: reference to quantitative measurements of hepatic dimensions. *Gastrointest Radiol* 1990; 15: 32-4.

348. Richard P, Bonniaud P, Barthélémy C, Etaix JP, Veyret C, Audigier JC et al. Valeur de l'ultrasonographie dans le diagnostic des cirrhoses. Etude prospective de 128 patients. *J Radiol* 1985; 66: 503-6.
349. Seitz JF, Boustière C, Maurin P, Aimino R, Durbec JP, Botta D et al. Evaluation de l'ultrasonographie dans le diagnostic des cirrhoses. Etude rétrospective de 100 examens consécutifs. *Gastroenterol Clin Biol* 1983; 7: 734-9.
350. Cardi M, Muttillio IA, Amadori L, Petroni R, Mingazzini P, Barillari P et al. Superiority of laparoscopy compared to ultrasonography in diagnosis of widespread liver diseases. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 546-8.
351. Tissot O, Aubé C, Namour A, Blanc F, Dauver A, Calès P. Concordance inter-observateur de la sémiologie échographique de la cirrhose. *Gastroenterol Clin Biol* 1995; 19: 291-6.
352. Aubé C, Oberti F, Koral N, Namour MA, Loisel D, Tanguy JY et al. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 30: 472-8.
353. Cioni G, D'Alimonte P, Cristani A, Ventura P, Abbati G, Tincani E et al. Duplex-doppler assessment of cirrhosis in patients with chronic compensated liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1992; 7: 382-4.
354. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, Piscaglia F, Siringo S, D'Errico A et al. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatol* 1997; 27: 979-85.
355. Iwao T, Toyonaga A, Oho K, Tayama C, Masumoto H, Sakai T et al. Value of doppler ultrasound parameters of portal vein and hepatic artery in the diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 1997; 6: 1012-7.
356. Sabba C, Merkel C, Zoli M, Ferraioli G, Gaiani S, Sacerdoti D et al. Interobserver and interequipment variability of echo-doppler examination of the portal vein: effect of a cooperative training program. *Hepatology* 1995; 21: 428-33.
357. E. Giannini, F. Botta, P. Borro, D. Risso, P. Romagnoli, A. Fasoli, M. R. Mele, E. Testa, C. Mansi, V. Savarino, R. Testa. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut* 2003; 52: 1200-1205

358. Adnan Agha, Eram Anwar, Kaukab Bashir, Vincenzo Savarino and Edoardo G. Giannini. External Validation of the Platelet Count/Spleen Diameter Ratio for the Diagnosis of Esophageal Varices in Hepatitis C Virus-Related Cirrhosis. *Dig Dis Sci* (2009) 54: 654–660.
359. M. Fadlouallah, I. Errabih, M. Tamzaourte, M. Lahmiri, H. El Koundi, S. Tahri, G. Drissi, F. Daoudi, A. Boubbou, H. Krami, H. Ouazzani. Place de la ligature endoscopique des varices œsophagiennes dans la prevention primaire de l'hémorragie digestive: A propos d'une série de 52 cas. Service d'hépatogastroentérologie B, CHU Ibn Sina, Rabat, Maroc. 13ème Journées de Gastroentérologie d'Afrique Francophone & 15ème Congrès National de Gastroentérologie. Mai, 2010.
360. K. Mir, A. Ouakaa, H. Boussourra, H. Elloumi, D. Gargouri, A. Kochlef, A. Kilani, M. Romani, J. Kharrat, A. Ghorbel. Influence de la ligature des varices œsophagiennes sur la gastropathie hypertensive et les varices gastriques. Service gastroentérologie, Hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisie. 13ème Journées de Gastroentérologie d'Afrique Francophone & 15ème Congrès National de Gastroentérologie. Mai, 2010.
361. T. Stroffolini, E. Sagnelli, P. Almasio, L. Ferrigno, A. Craxì, A. Mele. Characteristics of liver cirrhosis in Italy: results from a multicenter national study. *Digestive and Liver Disease* 36 (2004) 56–60.
362. David C Wolf, Ann Ouyang, Francisco Talavera, BS Anand, Alex J Mechaber, Julian Katz. Cirrhosis: emedicine, medscape, Jun 28, 2010.
363. Naveau Sylvie, Perlemuter Gabriel, Balian Axel. Épidémiologie et histoire naturelle de la cirrhose. *La Revue du praticien*, 2005, vol. 55, no14, pp. 1527-1532.
364. Kojiro Michitaka, Shuhei Nishiguchi, Yutaka Aoyagi, Yoichi Hiasa, Yoshio Tokumoto, Morikazu Onji. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol.* 2010, 45: 86–94.
365. Sama SK, Bhargava S, Gopi Nath N et al. Non-cirrhotic portal fibrosis. *Am. J. Med.* 1971; 51: 160–9.
366. Sarin SK, Sachdev G, Nanda R. Follow-up of patients after variceal eradication. A comparison of patients with cirrhosis, non-cirrhotic portal fibrosis and extrahepatic obstruction. *Ann. Surg.* 1986; 202: 78–82.
367. Z. Benhaddou, N. Guennoun, A. El Bahlouli, L. Akka, H. Khalil, K. Krati, O. Essadki, A. Ousehal. La thrombose veineuse portale de l'adulte: à propos de 28 cas. *J. Afr. Hépatol. Gastroentérol.* (2010) 4: 44-50.

368. A. El Khadir, I. Sadeq, W. Hliwa, R. Alaoui, A. Cherkaoui. Le syndrome de Budd-Chiari: A propos de 12 cas. Service de gastroentérologie. CHU Ibn Rochd. Casablanca, Maroc. 13ème Journées de Gastroentérologie d'Afrique Francophone & 15ème Congrès National de Gastroentérologie. Mai, 2010.
369. Mohamed Ali Masmoudi, Leila Mnif, Ali Amouri, Amin Mezghanni, Amal Grati, Nabil Tahri. Le syndrome de Budd-Chiari: Caractéristiques cliniques, thérapeutiques et pronostiques. Service d'hépatogastroentérologie-CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie. 13ème Journées de Gastroentérologie d'Afrique Francophone & 15ème Congrès National de Gastroentérologie. Mai, 2010.
370. A Hariz, K Ben Abdelghani, O Oueslati, M Jerbi, M Mahfoudhi, A Kheder, S Turki. Le syndrome de Budd-Chiari dans un service de médecine Interne: A propos de 7 cas. Unité de médecine interne, service de médecine interne A. Hôpital Charles Nicolle. Tunis, Tunisie. 13ème Journées de Gastroentérologie d'Afrique Francophone & 15ème Congrès National de Gastroentérologie. Mai, 2010.
371. F. Amraoui. I. Lechgar. L. Benaissa. T. Amil. S. Chaouir. H. En-Nouali. Imagerie du syndrome de Budd-Chiari. Hôpital d'instruction militaire Mohammed V. Rabat, Maroc. 13ème Journées de Gastroentérologie d'Afrique Francophone & 15ème Congrès National de Gastroentérologie. Mai, 2010.
372. F. Klotz. L'hypertension portale de la bilharziose: «une entité originale meurtrière». Acta Endoscopica, Volume 30, Number 5, 2000. p: 555-563.
373. Zimmerman JE, Wagner DP, Seneff MG, et al (1996) Intensive care unit admissions with cirrhosis: risk-stratifying patient groups and predicting individual survival. Hepatology 23: 1393-401.
374. Zauner C, Shneeweiss B, Schneider B, et al (2000) Short-term prognosis in critically ill patients with liver cirrhosis: an evaluation of a new scoring system. Eur J Gastroenterol Hepatol 12: 517-22.
375. Aggrawal A, Ong JP, Younossi ZM, et al (2001) Predictors of mortality and resource utilization in cirrhotic patients admitted to medical ICU. Chest 119: 1489-97.
376. Wehler M, Kokoska J, Reulbach U, et al (2001) Short-term prognosis in critically ill patients with cirrhosis assessed by prognostic scoring systems. Hepatology 34: 255-61.

377. Tsai MH, Peng YS, Lien JM, et al (2004) Multiple organs' system failure in critically ill cirrhotic patients. A comparison of two multiple organ dysfunction–failure scoring systems. *Digestion* 69: 190–200.
378. Ho YP, Chen YC, Yang C, et al (2004) Outcome prediction for critically ill cirrhotic patients: a comparison of APACHE II and Child-Pugh scoring systems. *J Intensive Care Med* 19: 105–10.
379. Castera L, Pauwels A, Levy VG (1996) Indicateurs pronostiques chez les malades atteints de cirrhose admis en réanimation. *Gastroenterol Clin Biol* 20: 263–8.
380. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Mirino IR (1998) Outcome of patients with cirrhosis requiring intensive care unit support: prospective assessment of predictors of mortality. *J Gastroenterol* 33: 73–9.
381. Afessa B, Kubilis PS (2000) Upper gastrointestinal bleeding in patients with hepatic cirrhosis: clinical course and mortality prediction. *Am J Gastroenterol* 95: 484–9.
382. Shellman RG, Fulkerson WJ, DeLong E, Piantadosi CA (1988) Prognosis of patients with cirrhosis and chronic liver disease admitted to the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 16: 671–8.
383. Butt AK, Khan AA, Alam A, et al (1998) Predicting hospital mortality in cirrhotic patients: comparison of Child-Pugh and Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation (APACHE III) scoring systems. *Am J Gastroenterol* 93: 2469–75.
384. René Robert, Anne Veinstein, Pronostic du malade atteint de cirrhose en réanimation. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol 27, N° 10 - octobre 2003 pp. 877-881.
385. L. Mouelhi, I. Ben Hammouda, M. Salem • A Moussa, R. Debbeche, S. Trabelsi, B. Zouari, T. Najjar. Mortalité hospitalière des patients cirrhotiques admis en milieu de soins intensifs: facteurs pronostiques et apport des scores de gravité. *J. Afr. Hépatol. Gastroentérol*. 2010, 4: 17-21.
386. Karoui Sami; Hamzaoui Samir; Sahli Faouzia; Matri Samira; Boubaker Jalel; Filali Azza. Mortalité au cours des cirrhoses: Prévalence, causes et facteurs prédictifs. *Tunisie médicale*. 2002, vol. 80, no1, pp. 21-25.
387. Quiroga j, Beloqui O, Castilla A, Prieto J, Rodes J, Shafritz Da. *Hepatobiliary diseases*. Berlin, Heidelberg, New-York, Springer. 1992.

388. Radha Krishan Dhiman, Yogesh Chawla, Rakesh Kumar Vasishta, Nandita Kakkar, Jang Bahadur Dilawari, Manjit Singh Trehan, Pankaj Puri, Somen Kumar Mitra And, Sudha Suri. Non-cirrhotic portal fibrosis (idiopathic portal hypertension): experience with 151 patients and a review of the literature. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2002 17, 6–16.
389. S Hillaire, E Bonte, M-H Denninger, N Casadevall, J-F Cadranel, D Lebrech, D Valla and C Degott. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients *Gut* 2002; 51; 275-280.
390. Hideyuki Kojima, Shinya Sakurai, Masahiko Matsumura, Norie Umemoto, Masahito Uemura, Hiroyo Morimoto, Yasuhiro Tamagawa, Hiroshi Fukui. Cryptogenic cirrhosis in the region where obesity is not prevalent. *World J Gastroenterol* 2006 April 7; 12(13): 2080-2085.
391. Yoshihiro Yokoi, Shohachi Suzuki, Satoshi Baba, Keisuke Inaba, Hiroyuki Konno, and Satoshi Nakamura. Clinicopathological features of hepatocellular carcinomas (HCCs) arising in patients without chronic viral infection or alcohol abuse: a retrospective study of patients undergoing hepatic resection. *J Gastroenterol* 2005; 40: 274–282.
392. Ohana M, Hajiro K, Takakuwa H, Okazaki K. Clinical features of serologically non-B non-C chronic liver disease. *Hepatogastroenterology*.1997 Jan-Feb; 44(13): 215-20.
393. Benhamou JP, Valla DC. Intrahepatic portal hypertension. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, et al, eds. *Oxford textbook of clinical hepatology*, 2nd edn. Oxford: Oxford University Press, 1999: 661–70.
394. Hillaire S, Valla DC, Lebrech D. Non cirrhotic portal hypertension. *Clin Liver Dis* 1997; 1: 1223–40.
395. Okuda K, Kono K, Ohnishi K, et al. Clinical study of eighty-six cases of idiopathic portal hypertension and comparison with cirrhosis with splenomegaly. *Gastroenterology* 1984; 86: 600-10.
396. Boyer JL, Gupta S, Biswas SK, et al. Idiopathic portal hypertension. Comparison with the portal hypertension of cirrhosis and extrahepatic portal vein obstruction. *Ann Intern Med* 1967; 66: 41–68.
397. Villeneuve JP, Huet PM, Joly JG, et al. Idiopathic portal hypertension. *Am J Med* 1976; 61: 459–64.
398. Sama SK, Bhargava S, Gopi-Nath N, et al. Non-cirrhotic portal fibrosis. *Am J Med* 1971; 51: 160–71.

399. Levison DA, Kingham JC, Dawson AM, et al. Slow cirrhosis or no cirrhosis? A lesion causing benign intrahepatic portal hypertension. *J Hepatol* 1982; 137: 253–72.
400. Wanless IE. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology* 1990; 11: 787–97.
401. Kameda H. Obliterative portal venopathy: a comparison study of 184 cases of extrahepatic portal obstruction and 469 cases of idiopathic portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol* 1986; 1: 139–49.
402. Mikkelsen WP, Edmondson HA, Peters RL, et al. Extra- and intrahepatic portal hypertension without cirrhosis (hepatoportal sclerosis). *Ann Surg* 1965; 162: 602–8.
403. Sciote R, Staessen D, Van Damme B, et al. Incomplete septal cirrhosis: histopathological aspects. *Histopathology* 1988; 13: 593–603.
404. Nevens F, Staessen D, Sciote R, et al. Clinical aspects of incomplete septal cirrhosis in comparison with macronodular cirrhosis. *Gastroenterology* 1994; 106: 459–63.

ANNEXES

Profil épidémiologique de l'HTP au CHU HASSAN II de Fès

I- Identité :

- IP : NO :
- Nom & Prénom :
- Age : ans
- Sexe : ☐ Masculin ☐ Féminin
- Origine :
- Adresse :
- Milieu : ☐ Urbain ☐ Rural
- Proximité :
- Date d'hospitalisation :
- Durée d'hospitalisation :
- Tel :
- Réfère : ☐ Oui ☐ Non
- Si oui : ☐ CS ☐ Autre hépato ☐ Prive
- Admission : ☐ URG ☐ RDV ☐ TRF

II-Circonstances de découverte :

1. Asymptôme
2. Fièvre
3. Ictère
4. Ascite
5. Splénomégalie
6. Hépatomégalie
7. Hémorragie - Episode NP :
8. Mélanie
9. Encéphalopathie - Stade :
10. Anxieux d'origine biologique
11. Autres :

III-Antécédents :

1. Transfusion - Dose :
2. Déshydratation - Quantité : g/l
3. Ictère
4. Hémorragies digestives - N. d'épisodes :
5. Cholestérols :
6. Autres :

IV- Examen clinique :

1. Normal
2. Ictère
3. CVG
4. Hépatomégalie
5. Splénomégalie
6. Ascite
7. Œdème des membres inférieurs
8. Angiomes stellaires
9. Erythème palmaire
10. Flapping Tremor
11. Encéphalopathie hépatique - Stade :
12. Autres :

V-Biologie :

- Hb : g/dl VGM : fl CUMH : g/dl
- GB :/mm³
- Plaquettes :/mm³
- TP :% Protides : g/l Alb : g/l
- ALAT : U/l ASAT : U/l
- ALAT : XN ASAT : XN
- Bilir : mg/dl Bilirét : mg/ Bilir : mg/dl
- PAL : U/l γGT : U/l
- crép : mg/ml
- Créatinine : mg/dl
- Na⁺ : meq/l K⁺ : meq/l
- AgIDB : ☐ Positive ☐ Négative ☐ Non faite
- Ac anti IVC : ☐ Positive ☐ Négative ☐ Non faite
- Child-Pugh : ☐ A ☐ B ☐ C

VI-Radio Poumon :

- Epanchement pleural : ☐ Présent ☐ Absent ☐ Rs Non faite

VII-Echographie abdominale :

- Trans paroi : Permiable : ☐ Oui ☐ Non
- Dilaté : ☐ Oui ☐ Non Mesure : mm
- Veines sus-hépatiques : Permiables : ☐ Oui ☐ Non
- Veine cave inférieure : Permiable : ☐ Oui ☐ Non
- Présence de dérivation porto-systémiques : ☐ Oui ☐ Non
- Présence de Splénomégalie : ☐ Oui ☐ Non Taille : cm
- Ascite : ☐ Absente ☐ Discrète ☐ Importante
- Foie : Taille : ☐ Dysm. ☐ atroph. ☐ Normale ☐ Augmentée
- Contours : ☐ Réguliers ☐ Irréguliers
- État : ☐ Homogène ☐ Hétérogène ☐ Masse : cm
- Doppler Abdo : Flux : ☐ Hépatopéale ☐ Hépatopéale
- Vitesse : ☐ Normal ☐ Diminuée
- Si masse hépatique : ☐ EDM ☐ IRM ☐ Non fait
- Résultat : ☐ En faveur du CHC ☐ Pas en faveur du CHC

VIII-TDM-IRM :

- ☐ Non faite
- ☐ Faite : ☐ TDM ☐ IRM Indication :
- Conclusion :

IX-Fibroscan :

- ☐ Non fait ☐ Fait Elasticité : kPa
- IQR : kPa
- SR :%
- Conclusion :

X-Ponction d'ascite :

1. Transcutané - Protides : g/l
2. Exsudat - Protides : g/l
3. Infection du liquide d'ascite - PNN :/mm³
4. Albumine : g/l A & B : g/l
5. Non faite

XI-FOGD :

1. Varices œsophagiennes ☐ Grade I ☐ Grade II ☐ Grade III
- Signes rouges ☐ Présents ☐ Absents
2. Varices non cardiaques
3. Gastropathie congestive
4. Varices gastriques ☐ GOV I ☐ GOV II ☐ IGV I ☐ IGV II
5. Normale
6. Non faite

XII-PRF :

- ☐ Non faite
- ☐ Faite - METAVIR :
- KNOVELL :
- Conclusion :

XIII-Traitement :

1. Diurétiques
2. B bloquants ☐ Prévention Primaire ☐ Prévention Secondaire
3. Sclérothérapie
4. Ligature ☐ Prév. Prim. ☐ Hémostatique ☐ Prévention secondaire
5. Dérivation
6. Autres :

XIV-Etiologie :

1. Cirrhose post virale C
2. Cirrhose post virale D
3. Cirrhose alcoolique
4. Bloc supra-hépatique
5. Bloc infra-hépatique
6. Autres :

XV-Complications :

1. Décompensation hémorragique
2. Décompensation ascitique
3. Encéphalopathie hépatique
4. Autres :

XVI-Evolution :

- Recul :
- Décédé : ☐ Oui ☐ Non (Date :
- Bonne évolution : ☐ Oui ☐ Non
- Perte de vue : ☐ Oui ☐ Non

		Analyse univariée		Analyse multivariée	
		OR brut (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Age					
	Age≤45 ans	0.4 (0.29-0.82)	0.006		NS
	Age>45 ans	2.0 (1.20-3.35)			
Sexe					
	Féminin	0.7 (0.49-1.14)	0.178		NS
	Masculin	1.3 (0.87-2.04)			
Hémoglobine					
	≥ 10 g/l	0.6 (0.39-0.99)	0.046		NS
	< 10 g/l	1.5 (1.004-2.53)			
Leucocytes					
	< 10000/mm ³	0.2 (0.13-0.36)	< 0.0001	1	0.018
	≥ 10000/mm ³	4.4 (2.76-7.20)		6.9 (1.39-34.07)	
Temps de prothrombine					
	≥ 45 %	0.2 (0.15-0.41)	< 0.0001		NS
	< 45 %	3.9 (2.39-6.39)			
Bilirubine					
	< 50mg/l	0.19 (0.10-0.37)	< 0.0001		NS
	≥ 50 mg/l	5.0 (5.69-9.42)			
Créatinémie					
	< 15 mg/l	0.2 (0.12-0.38)	< 0.0001	1	0.006
	≥ 15 mg/l	4.6 (2.57-8.27)		10.8 (1.98-59.49)	
Natrémie					
	>130 meq/l	0.18 (0.10-0.33)	< 0.0001	1	0.001
	≤130 meq/l	5.3 (3.01-9.55)		15.3 (3.13-74.93)	
Cirrhose virale C					
	Absente	0.4 (0.27-0.91)	< 0.0001		NS
	Présente	2.0 (1.09-3.69)			
Cirrhose virale B					
	Absente	0.3 (0.17-0.74)	0.001		NS
	Présente	3.4 (1.64-7.05)			
Décompensation hémorragique					
	Absente	0.4 (0.26-0.63)	< 0.0001		NS
	Présente	1.9 (1.25-3.06)			
Décompensation ascitique					
	Absente	0.3 (0.22-0.68)	0.001		NS
	Présente	2.5 (1.45-4.52)			
Encéphalopathie hépatique					
	Absente	0.19 (0.12-0.31)	< 0.0001	1	0.006
	Présente	5.0 (3.18-8.06)		14.9 (2.20-101.16)	
Infection du liquide d'ascite					
	Absente	0.2 (0.12-0.48)	< 0.0001		NS
	Présente	4.1 (2.04-8.26)			
Ictère					
	Absent	0.4 (0.30-0.74)	0.001		NS
	Présent	2.1 (1.35-3.29)			

Annexe II. Analyse uni et multivariée de la mortalité intrahospitalière

		OR (IC 95%)	p
Décompensation hémorragique	Absente		NS
	Présente		
Décompensation ascitique	Absente		NS
	Présente		
Encéphalopathie hépatique	Absente	1	0.041
	Présente	2.3 (1.03 - 5.32)	
Ictère	Absent	1	0.027
	Présent	2.0 (1.08 - 3.71)	
CHC	Absent	1	0.003
	Présent	7.7 (1.96 - 30.4)	

Annexe III. Comparaison multivariée de la survenue des complications entre la cirrhose virale B et les hépatopathies chroniques NBNC

		OR (IC 95%)	p
Décompensation hémorragique	Absente	1.5 (1.06 - 2.28)	0.022
	Présente	1	
Décompensation ascitique	Absente		NS
	Présente		
Encéphalopathie hépatique	Absente	1	< 0.0001
	Présente	3.5 (1.93 - 6.56)	
Ictère	Absent		NS
	Présent		
CHC	Absent	1	0.000
	Présent	8.5 (2.56 - 28.62)	

Annexe IV. Comparaison multivariée de la survenue des complications entre la cirrhose virale C et les hépatopathies chroniques NBNC