

**République Algérienne Démocratique et populaire**  
**Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique**  
**UNIVERSITE DE CONSTANTINE**  
**FACULTE DE MEDECINE DE CONSTANTINE**



**THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES**  
**-HEPATO GASTROENTEROLOGIE-**

**LE PROFIL ETIOLOGIQUE ET EVOLUTIF DES**  
**CIRRHOSES ET LES FACTEURS PREDICTIFS DE**  
**SURVENUE DES COMPLICATIONS**

Soutenue publiquement le 05 Mars 2020

**Docteur Mustapha BOUMENDJEL**  
Maitre-Assistant en Hépatogastroentérologie

**Le jury :**

Pr BOUBEKEUR Mohamed	Président
Pr BOUASRIA Hamza	Directeur
Pr DEBZI Nabil	Examineur
Pr MANOUNI Chafika	Examineur
Pr LEMDAOUI Mohamed Cherif	Examineur
Pr HAMMADA Talel	Examineur

# Résumé

## Introduction

La cirrhose est le stade ultime de la plupart des maladies chroniques du foie et la survenue d'une complication marque un tournant majeur dans son histoire naturelle. Ainsi, la survie des patients atteints de cirrhose compensée est significativement plus longue que celle des patients décompensés.

Le but de ce travail est d'étudier les complications de la cirrhose et les facteurs prédictifs de leurs survenues ainsi que l'évaluation des courbes de survie.

## Patients et Méthodes

Notre travail est une étude prospective descriptive monocentrique allant de Juin 2016 à Novembre 2018 (2ans et demi), incluant des patients atteints de cirrhose pris en charge dans le service d'hépatogastroentérologie du CHU de Constantine

## Résultats

Cent dix patients cirrhotiques ont été inclus. Il s'agissait de 54 hommes et 56 femmes, l'âge moyen était de 60 ans avec des extrêmes allant de 26 à 89 ans. Les étiologies de la cirrhose étaient dominées par les hépatites virales C et B respectivement dans 29% et 12 % des cas, la NASH 10%, mais aussi HAI 9.5%, CBP 5.5%, CSP 4.5%, Budd Chiari 2.7%, granulomatose « sarcoïdose » 2.7%, médicamenteuse 2.7%, alcoolique 1%, hémochromatose 2%, la cirrhose était cryptogénétique dans 18% des cas. Quarante-vingt-cinq patients avaient une cirrhose compensée à l'inclusion parmi lesquels 58 patients (68%) étaient passés au statut décompensé lors du suivi. La prévalence des différentes décompensations dans les deux groupes cirrhose compensée versus cirrhose décompensée à l'inclusion était pour l'hémorragie digestive de 27% VS 52%, l'ascite 43% VS 64%, l'ISLA 4% VS 4%, le SHR 4% VS 8%, l'hyponatrémie 9% VS 25%, l'EH 8% VS 32%, la TVP 6% VS 0% et le CHC 4% VS 8%. Les facteurs prédictifs de survenue d'une hémorragie digestive étaient la taille augmentée des varices, la présence de signes rouges, le taux bas des plaquettes et la présence d'un réseau de suppléance à l'imagerie. Pour l'ascite c'était le score Child Pugh avancé et la présence d'un réseau de suppléance à l'imagerie. Pour l'ISLA c'était le taux de bilirubine supérieur à 20 mg/L et la présence d'un syndrome hépato rénal. Pour le SHR c'était la prise d'un traitement bêta bloquant. Pour l'EH c'était le score de Child Pugh avancé, la présence d'une ISLA, la présence d'un réseau de suppléance à l'imagerie et la présence d'un SHR. Dans notre étude, la probabilité de survie chez les patients ayant une cirrhose compensée (100% à 8 ans) est nettement supérieure aux patients ayant une cirrhose décompensée dont la survie est de 98%, 85% et 68% respectivement à 2ans, 5ans et 8ans après le diagnostic.

## Conclusion

La meilleure connaissance du profil étiologique et évolutif des cirrhoses et surtout des facteurs prédictifs de la survenue des complications permettrait d'établir des stratégies de dépistage, de diagnostic précoce et de suivi, réduisant ainsi la morbidité et améliorant la survie des patients cirrhotiques.

**Mots clés :** Cirrhose, complications, facteurs prédictifs, survie

# Abstract

## **Introduction**

Cirrhosis is the final stage of most chronic liver diseases and the occurrence of a complication marks a major turning point in its natural history. Thus, the survival of patients with compensated cirrhosis is significantly longer than that of decompensated patients.

The aim of this work is to study the complications of cirrhosis and the predictor factors of their occurrence as well as the evaluation of survival curves.

## **Patients and Methods**

Our work is a prospective descriptive monocentric study from June 2016 to November 2018 (2 and a half years), including patients with cirrhosis treated in the hepato-gastroenterology unit of the Constantine University Hospital

## **Results**

One hundred and ten cirrhotic patients were included. It was 54 men and 56 women, the average age was 60 years with extremes ranging from 26 to 89 years. The etiologies of cirrhosis were dominated by viral hepatitis C and B respectively in 29% and 12% of cases, NASH 10%, but also AIH 9.5%, PBC 5.5%, PCS 4.5%, Budd Chiari 2.7%, granulomatosis " sarcoidosis "2.7%, drug 2.7%, alcoholic 1%, hemochromatosis 2%, cirrhosis was cryptogenetic in 18% of cases. Eighty-five patients had compensated cirrhosis on inclusion, of which 58 patients (68%) had transitioned to decompensated status at follow-up. The prevalence of the various decompensations in the two groups compensated cirrhosis versus decompensated cirrhosis at inclusion was for digestive hemorrhage of 27% VS 52%, ascites 43% VS 64%, SBP 4% VS 4%, HRS 4% VS 8%, hyponatremia 9% VS 25%, HE 8% VS 32%, PVT 6% VS 0% and HCC 4% VS 8%. Predictive factors of gastrointestinal bleeding were larger esophageal varices, the presence of red signs, low platelet count, and the presence of vein supplies on imaging support. For ascites it was the advanced Child Pugh score and the presence of vein supplies on imaging support. For ISLA it was the bilirubin level higher than 20 mg /L and the presence of HRS. For HRS it was beta blocker treatment. For HE, it was the advanced Child Pugh score, the presence of a SBP, the presence of vein supplies on imaging support and the presence of a HRS. In our study, the survival in patients with compensated cirrhosis (100% at 8 years) is significantly higher than patients with decompensated cirrhosis whose survival is 98%, 85% and 68% respectively at 2 years, 5 years and 8 years after diagnosis.

## **Conclusion**

Better knowledge of the etiological profile and evolution of cirrhosis and the knowledge of the factors predicting the occurrence of complications would make it possible to establish screening, early diagnosis and follow-up strategies, thereby reducing morbidity and improving the survival of cirrhotic patients.

**Keywords :** Cirrhosis, complications, predictive factors, survival

## ملخص

مقدمة

تليف الكبد هو المرحلة النهائية لمعظم أمراض الكبد المزمنة وظهور اول المضاعفات يعتبر نقطة تحول رئيسية و منعرج حاسم في التسلسل الزمني الطبيعي لهذا المرض وبالتالي، فإن نسبة حياة المرضى الذين يعانون من تليف الكبد بدون مضاعفات أطول بكثير من نسبة حياة المرضى الذين يعانون من تليف الكبد بوجود مضاعفات الهدف من هذا العمل هو دراسة مضاعفات تليف الكبد، العوامل التي تنتبأ بحدوثها وايضا دراسة منحنيات نسب البقاء على قيد الحياة للمرضى

المرضى والأساليب المستعملة

عملنا هو دراسة استطلاعية وصفية مركزية من جوان 2016 إلى نوفمبر 2018 (سنتان ونصف) ، يحتوي على المرضى الذين يعانون من تليف الكبد في مصلحة الجهاز الهضمي و الكبد في المستشفى الجامعي قسنطينة

النتائج

مئة و عشرة مريض اخذوا في العينة، منهم 54 رجل و 56 امرأة. متوسط عمرهم هو 60 سنة مع اعمار تمتد من 26 الى 89 سنة

من بين اسباب التليف الكبدية، تصدر التهاب الكبد الفيروسي س و ب 29% و 12% من الحالات المدروسة، نجد ايضا الالتهاب الدهني الغير كحولي ب 10%، و ايضا الالتهاب الكبدى المناعىي 9.5%، التهاب الخلايا الصفراوية الاولي ب 5.5% و التهاب المجارى الصفراوية الاولي 4.5%، مرض البودشيارى ب 2.7%، الورم الحبيبي ب 2.7%، تليف كبدى بسبب ادوية 2.7%، كحول 1% و هيموكروماتوزيس او مرض تراكم الحديد في 2% تليف الكبد لم نجد له اسباب في 18% من الحالات

خمس و ثمانون مريض كان لديهم تليف كبدى بدون مضاعفات في البداية، من بينهم 58 مريض ( 68% ) اصبح لديهم تليف كبدى مع مضاعفات خلال تتبعنا لهم

نسبة حدوث مختلف المضاعفات في كلتى المجموعتين تليف كبدى بدون مضاعفات ضد تليف كبدى بوجود مضاعفات في بداية الدراسة، كان 27% ضد 52% بالنسبة للنزيف الهضمي

الاستسقاء 43% ضد 64%، التهاب سائل الاستسقاء 4% ضد 4%، القصور الكلوي الكبدى 4% ضد 4%، نقص الصوديوم في الدم 9% ضد 25%، اعتلال الدماغ الكبدى 8% ضد 32%، تجلط الدم الوريدي الكبدى 6% ضد 0%، % سرطان الكبد 4% ضد 8

العوامل التي تنتبأ بحدوث نزيف هضمي كانت: حجم الدوالي الكبير في المريء، وجود العلامات الحمراء عليها، عدد الصفائح الدموية المنخفض ووجود شبكات دموية جديدة لدعم الدورة الدموية

بالنسبة للاستسقاء ، العوامل كانت : نسبة شايلد بوغ متقدمة، ووجود شبكة دموية جديدة لدعم الدورة الدموي بالنسبة لالتهاب سائل الاستسقاء: نسبة بيليروبين مرتفعة اكثر من 20 مغ/ل، وجود قصور كلوي كبدى

بالنسبة للقصور الكلوي الكبدى فيوجد عامل استعمال دواء موقف بيطا

بالنسبة لاعتلال الدماغ الكبدى :نسبة شايلد بوغ متقدمة، وجود التهاب سائل الاستسقاء، وجود شبكة دموية جديدة لدعم الدورة الدموية، وجود قصور كلوي كبدى

في عملنا هذا، نسبة البقاء على قيد الحياة لمرضى التليف بدون مضاعفات كانت 100% في 8 سنوات و هي اعلى بوضوح من نسبة البقاء على قيد الحياة لمرضى التليف بوجود مضاعفات و التي كانت 98%، 85% و 68% على التوالي خلال السنتين، 5 و 8 سنوات بعد التشخيص

خاتمة

ان المعرفة للافضل للأمراض المسببة لتليف الكبد و كيفية تطوره و بالأخص العوامل التي تنتبأ بحدوث مضاعفات، تمكننا من وضع استراتيجيات التشخيص المبكر و المتابعة من اجل تخفيض المراضة و تحسين نسبة البقاء على قيد الحياة

## *Dédicaces*

*Ce travail est dédié à mes parents, les êtres exceptionnels, qui sans eux,  
je ne serais jamais arrivé là où je suis maintenant.*

*Vous vous êtes toujours sacrifiés pour nous sans l'ombre d'une hésitation  
et vous le faites jusqu'à présent avec le même amour et la même force.*

*Vous nous avez éduqué sur la bonté ; la vérité ; l'intégrité ;  
la responsabilité ; l'instruction ; l'amour et l'attachement.*

*Vous nous avez inculqué les valeurs de la vie ; le respect ;  
l'amour d'autrui et la persévérance.*

*Que dieu vous préserve. Je vous aime Maman et Papa.*

*A ma femme, celle qui m'a toujours encouragé à aller de l'avant  
Ton soutien attentif et affectueux a contribué à créer des conditions favorables  
au succès de ma thèse*

*Aujourd'hui je te dis un énorme « Merci » pour ta bonté, pour tout ce que tu me  
donnes et tout ce que tu m'apportes*

*A mon fils, celui qui fait mon bonheur au quotidien*

*A mes Deux frères qui m'ont toujours apporté force et courage*

*A tous les membres de ma famille et de ma belle-famille, aussi gentils que  
chaleureux*

*A mes ami(e)s, qui sont eux, ma vie n'aurait pas eu le même sens.*

*A mes Maîtres qui m'ont appris la gastroentérologie,  
toujours avec le cœur ouvert.*

*A mes consœurs et confrères sur qui j'ai toujours pu compter.*

*A mes collègues de travail et tout le personnel de la santé  
avec qui j'ai travaillé.*

*Je vous dis à tous Merci*

*A mon maître Président du Jury*  
*Professeur M. BOUBEKEUR*

*Votre sens de responsabilité, votre sérieux et vos compétences sont d'un grand apport pour la science*

*Malgré une grande charge dans votre emploi du temps et tous les engagements que vous avez, vous nous avez honoré par votre présence qui est un privilège pour nous.*

*Je vous remercie pour votre disponibilité, pour l'intérêt que vous avez accordé à cette thèse et pour avoir accepté de présider le jury.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma respectueuse gratitude.*

*A mon Maître Directeur de thèse*

*Professeur H. BOUASRIA*

*Je vous remercie d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse de recherche, à laquelle vous avez grandement contribué en me conseillant et en me consacrant une partie de votre temps précieux,*

*Vous m'avez toujours ouvert la porte avec toute la gentillesse et la modestie qui vous caractérisent.*

*Vous avez su être à l'écoute et vous m'avez guidé tout au long du travail avec vos directives*

*Votre sens de responsabilité, votre sérieux et votre simplicité ont toujours été pour moi un exemple*

*J'espère que ce travail est à votre goût, tout l'honneur vous revient.*

*Veillez trouver ici, l'assurance de ma grande estime et de mon éternelle reconnaissance.*

*Au Professeur N.DEBZI*  
*Professeur en Hépatogastroentérologie*

*Votre gentillesse extrême, vos compétences pratiques, vos qualités humaines et professionnelles, m'inspire une grande admiration et un profond respect.*

*J'ai appris avec vous l'hépatogastroentérologie.  
J'ai pu pendant ces années et sous votre bienveillance évoluer et se perfectionner. Vous m'avez toujours poussé vers l'avant.*

*Vous m'avez ouvert votre porte, vos critiques, vos suggestions, vos précieux conseils et votre vision pédagogiques m'ont guidé tout au long de ce travail*

*En faisant partie de ce jury, vous me faites un grand honneur, je vous remercie énormément.*

*Que ce travail soit le témoin de ma profonde gratitude.*

*Au Professeur C.MANOUNI*  
*Professeur en Hépatogastroentérologie*

*Votre réputation ainsi que vos qualités humaines  
et professionnelles vous précèdent.*

*Je vous remercie pour votre immense gentillesse, pour votre soutien et  
pour vos encouragements qui m'ont toujours réconforté*

*Je vous remercie de l'intérêt que vous avez bien voulu  
porter à ce travail et de l'honneur que vous nous faites  
en acceptant d'être parmi cet honorable jury.*

*Soyez assuré de mon plus profond respect  
ainsi que ma gratitude.*

*Au Professeur M.C.LEMDAOUI*  
*Professeur en Epidemiologie*

*Je vous remercie du grand honneur que vous me faites  
en acceptant de faire partie du jury de cette thèse.*

*Travailler en collaboration avec vous et votre équipe  
est un réel plaisir pour moi.*

*Votre encadrement et vos conseils m'ont guidé tout au long de  
l'élaboration de ce travail*

*Votre sens de l'humour, votre abnégation et vos qualités  
humaines resteront gravées dans ma mémoire.*

*Veillez trouver ici, chère Maître, l'expression de mon profond  
respect ainsi que ma reconnaissance.*

*Au Professeur T.HAMMADA*  
*Professeur en Hépatogastroentérologie*

*Je ne saurais exprimer ma gratitude et ma reconnaissance envers mon  
cher maître, celui qui m'a appris l'hépatogastroentérologie, celui qui  
m'a toujours encouragé à aller de l'avant, à toujours pousser les limites,  
celui qui m'a toujours soutenu et conseillé*

*Pour moi vous êtes un maître, mais je vous considère aussi comme un  
grand frère, à qui on demande conseil quand on en a besoin.*

*Durant tout mon parcours, vous avez été d'une aide professionnelle très  
précieuse.*

*Votre charisme, votre bonté et votre sagesse m'ont marqué à jamais*

*Je vous remercie pour le temps que vous avez accordé à ce travail, pour  
votre disponibilité permanente et pour les nombreux encouragements  
que vous m'avez prodigués.*

# **TABLE DES MATIERES**

<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
1. Généralités et problématique : .....	1
2. Objectifs : .....	16
<b>II. Méthode.....</b>	<b>17</b>
1. Type d'étude : .....	17
2. Population d'étude : .....	17
2.1. Population source : .....	17
2.2. Critères d'éligibilité : .....	17
2.2.1. Critères d'inclusion : .....	17
2.2.2. Critères de non inclusion : .....	18
2.3. Echantillonnage : .....	18
2.4. Lieu d'étude : .....	18
2.5. Période d'étude : .....	18
3. Recueil de données : .....	19
3.1. Caractéristiques générales : .....	19
3.2. Diagnostic de la cirrhose : .....	19
3.2.1. Interrogatoire : .....	19
3.2.2. Examen physique : .....	19
3.2.3. Examens Biologiques : .....	19
3.2.4. L'échographie abdomino-pelvienne : .....	19
3.2.5. La fibroscopie oeso-gastroduodénale : .....	20
3.2.6. Le Fibroscan : .....	20
3.2.7. La ponction biopsie du foie avec étude anatomo-pathologique : .....	20
3.2.8. Autres explorations : .....	20
3.3. Diagnostic étiologique : .....	20
3.4. Diagnostic des complications : .....	22
3.5. Facteurs prédictifs de survenue des complications : .....	27
3.6. Suivi : .....	28
4. Mode de recueil : .....	29
5. Traitement des données et analyse statistique : .....	29
<b>III. Résultats.....</b>	<b>30</b>
1. Les caractéristiques générales des patients : .....	30
1.1. Age : .....	30
1.2. Sexe : .....	30
1.3. BMI : .....	31
1.4. Comorbidités : .....	31
1.5. Etiologie de la cirrhose : .....	32
1.6. Circonstances du diagnostic .....	33
1.7. Signes cliniques à l'inclusion : .....	33
1.8. Bilan biologique : .....	34
<b>1.8.1.</b> La formule numération sanguine FNS .....	34
1.8.1.1. Hémoglobine : .....	34
1.8.1.2. Globules blancs : .....	35
1.8.1.3. Plaquettes : .....	35

1.8.2.	Le bilan hépatique : .....	36
1.8.2.1.	Syndrome de cytolyse : .....	36
1.8.2.2.	Syndrome de cholestase : .....	37
1.8.2.3.	Syndrome d'insuffisance hépato cellulaire : .....	37
1.8.2.3.1.	TP : .....	37
1.8.2.3.2.	Albumine : .....	38
1.8.2.3.3.	Bilirubine : .....	38
1.9.	Endoscopie : .....	39
1.9.1.	VO .....	39
1.9.2.	GOV .....	39
1.9.3.	IGV .....	40
1.9.4.	GHTP .....	40
1.9.5.	Signes rouges : .....	41
1.9.6.	Présence de VO et leurs tailles en fonction du taux des plaquettes : .....	41
1.10.	Echographie abdomino-pelvienne : .....	42
1.10.1.	Taille du foie : .....	42
1.10.2.	Réseau de suppléance : .....	42
1.10.3.	Taille de la rate : .....	43
1.11.	Méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique.....	43
1.11.1.	ASAT/ALAT.....	43
1.11.2.	APRI .....	44
1.11.3.	FIB-4.....	44
1.11.4.	Elastométrie : .....	44
1.12.	Scores de sévérité .....	45
1.12.1.	Child Pugh : .....	45
1.12.2.	MELD : .....	46
2.	<i>Complications de la cirrhose</i> : .....	47
2.1.	Prévalence des cirrhoses décompensées au moment de l'inclusion et après le suivi .....	47
2.2.	Cirrhose compensée ou décompensée selon le Child : .....	49
2.3.	Taux de décompensation selon la taille du foie : .....	49
2.4.	ETUDES DES DIFFERENTES COMPLICATIONS.....	50
2.4.1.	Hémorragie digestive : .....	50
2.4.1.1.	Prévalence : .....	50
2.4.1.2.	Délai de survenue après le diagnostic : .....	51
2.4.1.3.	Nombre d'épisodes hémorragiques : .....	51
2.4.1.4.	Relation entre la taille des varices œsophagiennes et le risque hémorragique : .....	52
2.4.1.5.	Relation entre la présence de signes rouges et risque hémorragique : .....	53
2.4.1.6.	Relation entre le taux de plaquette et le risque hémorragique : .....	54
2.4.1.7.	Relation entre la présence d'un réseau de suppléance et le risque hémorragique : .....	54
2.4.1.8.	Relation entre l'indice de Giannini et le risque hémorragique : .....	55
2.4.2.	Ascite .....	56
2.4.2.1.	Prévalence : .....	56
2.4.2.2.	Délai de survenue après le diagnostic.....	57
2.4.2.3.	Nombre d'épisodes d'ascite : .....	57
2.4.2.4.	Stade d'ascite : .....	57
2.4.2.5.	Ascite réfractaire : .....	58
2.4.2.6.	Relation entre le score de Child Pugh et le risque de décompensation ascitique : .....	58
2.4.2.7.	Relation entre la présence d'un réseau de suppléance et le risque de décompensation ascitique : .....	59
2.4.3.	ISLA .....	60
2.4.3.1.	Prévalence : .....	60
2.4.3.2.	Délai de survenue après le diagnostic.....	61

2.4.3.3.	Germes en causes de l'ISLA :.....	61
2.4.3.4.	Relation entre le taux de protides dans le liquide d'ascite et le risque d'ISLA : .....	61
2.4.3.5.	Relation entre le taux de bilirubine et le risque d'ISLA : .....	62
2.4.3.6.	Relation entre la présence d'un SHR et le risque d'ISLA : .....	62
2.4.4.	SHR .....	63
2.4.4.1.	Prévalence :.....	63
2.4.4.2.	Délai de survenue après le diagnostic :.....	64
2.4.4.3.	Relation entre la prise d'un bbloquant et le risque de SHR : .....	64
2.4.5.	Hyponatrémie :.....	65
2.4.5.1.	Prévalence :.....	65
2.4.5.2.	Degré d'hyponatrémie : .....	66
2.4.6.	Encéphalopathie hépatique :.....	67
2.4.6.1.	Prévalence :.....	67
2.4.6.2.	Délai de survenue après le diagnostic.....	68
2.4.6.3.	Relation entre le score Child Pugh et le risque d'EH :.....	68
2.4.6.4.	Relation entre la présence d'une ISLA et le risque d'EH : .....	69
2.4.6.5.	Relation entre la présence d'un SHR et le risque d'EH : .....	69
2.4.6.6.	Relation entre la présence d'un réseau de suppléance et le risque d'EH :.....	70
2.4.6.7.	Relation entre la présence d'une reperméabilisation de la veine ombilicale et le risque d'EH : .....	71
2.4.7.	Thrombose de la veine porte : .....	72
2.4.7.1.	Prévalence.....	72
2.4.7.2.	Délai de survenue après le diagnostic :.....	73
2.4.8.	CHC : .....	74
2.4.8.1.	Prévalence :.....	74
2.4.8.2.	Délai de survenue après le diagnostic :.....	75
2.4.8.3.	Classification du CHC selon le BCLC system : .....	75
2.4.8.4.	Risque de CHC en fonction de l'étiologie de la cirrhose : .....	76
2.4.8.5.	Relation entre hyponatrémie et CHC.....	76
2.4.9.	Mortalité.....	77
2.4.9.1.	Taux de mortalité : .....	77
2.4.9.2.	Délai de survenue après le diagnostic :.....	78
2.4.9.3.	Délai de survenue après inclusion : .....	78
2.4.9.4.	Causes du décès : .....	78
2.4.10.	Survie :.....	79
<b>IV.</b>	<b>DISCUSSION.....</b>	<b>81</b>
<b>V.</b>	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>120</b>
<b>VI.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>122</b>
<b>VII.</b>	<b>ANNEXES .....</b>	<b>146</b>
1.	<i>ANNEXE 1 : FICHE DE COLLECTE DES DONNEES.....</i>	<i>146</i>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

<b>cACLD</b>	Compensated advanced chronic liver disease
<b>AFP</b>	Alpha-foetoprotéine
<b>AKI</b>	Acute kidney injury
<b>APRI</b>	ASAT plaquettes ratio index
<b>AVP</b>	Arginine vasopressine
<b>BMI</b>	Body masse index
<b>CBP</b>	Cholangite biliaire primitive
<b>CHC</b>	Carcinome hépatocellulaire
<b>CPT</b>	Child-Pugh-Turcotte
<b>CSP</b>	Cholangite sclérosante primitive
<b>CVC</b>	Circulation veineuse collatérale
<b>GOV</b>	Gastro oesophagial varices
<b>EH</b>	Encéphalopathie hépatique
<b>HAI</b>	Hépatite auto-immune
<b>HTP</b>	Hypertension portale
<b>ICA</b>	International club d'ascite
<b>IGV</b>	Isolated gastric varices
<b>IHC</b>	Insuffisance hépatocellulaire
<b>IPP</b>	Inhibiteur de la pompe à proton
<b>ISHEN</b>	International society for the Study of Hepatic Encephalopathy and Nitrogen
<b>ISLA</b>	Infection spontanée du liquide d'ascite
<b>MELD</b>	Model for end-stage liver disease
<b>NAFLD</b>	Stéatose hépatique non alcoolique
<b>NASH</b>	Stéato-hépatite non alcoolique
<b>NOS</b>	Nitrite oxyde synthétase
<b>NSBB</b>	bétabloquant non cardio sélectif
<b>SBPT</b>	Diamètre bipolaire splénique
<b>SHR</b>	Syndrome hépatocellulaire
<b>SPM</b>	Splénomégalie

- TH** Transplantation hépatique
- TIPS** Shunts intra systémiques Trans jugulaires intrahépatiques
- TNF** Tumor necrosis factor
- TP** Taux de prothrombine
- TRR** Thérapie de remplacement rénal
- TVP** Thrombose de la veine porte
- VO** Varices œsophagiennes

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Proportion cumulée des patients en transition d'une cirrhose compensée à une cirrhose décompensée. Données individuelles des patients de deux études prospectives de l'histoire naturelle de la cirrhose .....	2
Figure 2 : Survie selon la décompensation au diagnostic (A) et en restant aux stades compensé ou décompensé (B). Données individuelles des patients de deux études prospectives de l'histoire naturelle de la cirrhose .....	3
Figure 3 : Évolution clinique de la cirrhose : probabilités de résultat à 1 an selon les stades cliniques..	4
Figure 4 : Dépistage non invasif d'une hépatopathie chronique avancée compensée.....	7
Figure 5 : Classification LI-RADS (AASLD 2018) .....	25
Figure 6 : Conduite pratique avec les différentes catégories LI-RADS (AASLD 2018) .....	26
Figure 7 : BCLC staging system (AASLD 2018) .....	26
Figure 8 : Recommandations thérapeutiques selon le BCLC System (AASLD 2018) .....	27
Figure 9 : Répartition des patients cirrhotiques selon l'Age .....	30
Figure 10 : Répartition des patients cirrhotiques selon le sexe .....	30
Figure 11 : Répartition des patients cirrhotiques selon le BMI .....	31
Figure 12 : Répartition des patients cirrhotiques selon l'étiologie .....	32
Figure 13 : Répartition des patients cirrhotiques selon les signes cliniques à d'inclusion .....	34
Figure 14 : Répartition des patients cirrhotiques selon le taux d'hémoglobine.....	34
Figure 15 : Répartition des patients cirrhotiques selon le taux des globules blancs .....	35
Figure 16 : Répartition des patients cirrhotiques selon le taux des plaquettes .....	35
Figure 17 : Répartition des patients cirrhotiques selon la présence d'hypersplénisme .....	36
Figure 18 : Répartition des patients cirrhotiques selon le taux des transaminases .....	36
Figure 19 : Répartition des patients cirrhotiques selon la présence d'un sd de cholestase .....	37
Figure 20 : Répartition des patients cirrhotiques selon la valeur du TP .....	37
Figure 21 : Répartition des patients cirrhotiques selon le taux d'Albumine .....	38
Figure 22 : Répartition des patients cirrhotiques selon le taux de bilirubine totale .....	38
Figure 23 : Répartition des patients cirrhotiques selon la taille des VO .....	39
Figure 24 : Répartition des patients cirrhotiques selon la présence et le type des GOV .....	39
Figure 25 : Répartition des patients cirrhotiques selon la présence d'IGV .....	40
Figure 26 : Répartition des patients cirrhotiques selon la présence de GHTP .....	40
Figure 27 : Répartition des patients cirrhotiques selon la présence de signes rouges .....	41
Figure 28 : Relation entre le taux de plaquettes et la probabilité de trouver des varices et de leurs tailles.....	41

Figure 29 : Répartition des patients cirrhotiques selon la présence d'un réseau de suppléance a l'échographie .....	42
Figure 30 : Répartition des patients cirrhotiques selon la taille de la rate .....	43
Figure 31 : Répartition des patients cirrhotiques selon le rapport ASAT / ALAT .....	43
Figure 32 : Taux de réalisation du fibroscan .....	44
Figure 33 : Répartition des patients cirrhotiques selon les résultats du fibroscan .....	44
Figure 34 : Répartition des patients cirrhotiques selon le score CHILD PUGH .....	45
Figure 35 : Répartition des patients cirrhotiques selon le MELD .....	46
Figure 36 : Répartition des patients cirrhotiques selon le taux de décompensation de la cirrhose au moment de l'inclusion .....	47
Figure 37 : Répartition des patients avec cirrhose non décompensée à l'inclusion selon le taux de décompensation de la cirrhose à la fin de l'étude .....	48
Figure 38 : Répartition des patients cirrhotiques selon le taux de décompensation de la cirrhose à la fin de l'étude .....	48
Figure 39 : Relation entre le score de Child Pugh et la présence d'une décompensation de la cirrhose.....	49
Figure 40 : Relation entre la taille du foie et le taux de décompensation de cirrhose .....	49
Figure 41 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence de l'hémorragie digestive .....	50
Figure 42 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence de l'hémorragie digestive dans les deux groupes : cirrhose compensée et cirrhose décompensée à l'inclusion .....	51
Figure 43 : Relation entre le risque hémorragique et la taille des varices œsophagienne .....	52
Figure 44 : Relation entre le risque hémorragique et la présence de signes rouges .....	53
Figure 45 : Relation entre le risque hémorragique et le taux de plaquette .....	54
Figure 46 : Relation entre le risque hémorragique et la présence d'un réseau de suppléance .....	55
Figure 47 : Relation entre le risque d'HD et l'indice de GIANNINI .....	55
Figure 48 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence d'ascite .....	56
Figure 49 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence de l'ascite dans les deux groupes cirrhose compensée et cirrhose décompensée à l'inclusion .....	56
Figure 50 : Répartition des patients cirrhotiques selon les stades d'ascite .....	57
Figure 51 : Patients avec ascite réfractaire parmi l'ensemble des décompensations ascitiques .....	58
Figure 52 : Relation entre le risque de décompensation ascitique et le score de Child Pugh .....	58
Figure 53 : Relation entre le risque de décompensation ascitique et la présence d'un réseau de suppléance .....	59
Figure 54 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence de l'ISLA .....	60
Figure 55 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence de l'ISLA dans les deux groupes cirrhose compensée et cirrhose décompensée à l'inclusion .....	60

Figure 56 : Relation entre le risque d'ISLA et le taux de protides dans le liquide d'ascite .....	61
Figure 57 : Relation entre le risque d'ISLA et le taux de bilirubine .....	62
Figure 58 : Relation entre le risque d'ISLA et la présence d'un SHR .....	62
Figure 59 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence d'un SHR .....	63
Figure 60 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence du SHR dans les deux groupes cirrhose compensée et cirrhose décompensée à l'inclusion .....	63
Figure 61 : Relation entre la survenue d'un SHR et la prise de Betabloquant .....	64
Figure 62 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence de l'hyponatrémie .....	65
Figure 63 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence de l'hyponatrémie dans les deux groupes : cirrhose compensée et cirrhose décompensée à l'inclusion .....	65
Figure 64 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence de l'hyponatrémie dans les deux groupes : cirrhose compensée et cirrhose décompensée .....	66
Figure 65 : Répartition des patients cirrhotiques selon le degré de l'hyponatrémie .....	66
Figure 66 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence de l'encéphalopathie hépatique.....	67
Figure 67 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence de l'EH dans les deux groupes cirrhose compensée et cirrhose décompensée à l'inclusion .....	67
Figure 68 : Relation entre le risque d'encéphalopathie hépatique et le score de Child Pugh .....	68
Figure 69 : Relation entre le risque d'encéphalopathie hépatique et la présence d'une ISLA .....	69
Figure 70 : Relation entre la survenue d'encéphalopathie hépatique et la présence d'un SHR .....	69
Figure 71 : Relation entre la survenue d'encéphalopathie hépatique et la présence d'un réseau de suppléance .....	70
Figure 72 : Relation entre la survenue d'encéphalopathie hépatique et la présence d'une reperméabilisation de la veine ombilicale .....	71
Figure 73 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence d'une TVP .....	72
Figure 74 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence de la TVP dans les deux groupes : cirrhose compensée et cirrhose décompensée à l'inclusion .....	72
Figure 75 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence du CHC .....	74
Figure 76 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence du CHC dans les deux groupes : cirrhose compensée et cirrhose décompensée à l'inclusion .....	74
Figure 77 : Répartition des patients cirrhotiques avec CHC selon le BCLC System .....	75
Figure 78 : Relation entre le risque de survenue d'un CHC et l'étiologie de la cirrhose .....	76
Figure 79 : Relation entre la survenue d'un CHC et la présence d'une hyponatrémie .....	76
Figure 80 : Taux de mortalité chez les patients cirrhotiques.....	77
Figure 81 : Répartition des patients cirrhotiques selon le taux de mortalité dans les deux groupes cirrhose compensée et cirrhose décompensée à l'inclusion.....	77

Figure 82 : Répartition des patients cirrhotiques décédés selon les causes de décès.....	78
Figure 83 : Survie globale des patients cirrhotiques.....	79
Figure 84 : Survie des patients avec cirrhose compensée VS cirrhose décompensée.....	80

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Classification de West Haven.....	24
Tableau 2 : Comorbidités retrouvées chez les patients cirrhotiques.....	31
Tableau 3 : Répartition des patients cirrhotique selon les circonstances diagnostiques.....	33
Tableau 4 : Répartition des patients cirrhotique selon la taille du foie a l'échographie.....	42



# **I. INTRODUCTION**

---

## **1. Généralités et problématique :**

La cirrhose est le stade majeur du développement de la fibrose hépatique induite par la plupart des maladies chroniques du foie. Elle est définie par l'existence d'un trouble architectural diffus du parenchyme hépatique caractérisé par l'existence d'une fibrose entourant des nodules hépatocytaires dits de régénération [1].

La cirrhose pose par sa fréquence un véritable problème de santé publique dans le monde, l'incidence annuelle varie de 1,3 à 5,9 %. [2]. La prévalence exacte dans le monde entier est inconnue. La prévalence de la cirrhose était estimée à 0,15% ou 400 000 aux États-Unis [3], où elle a provoqué plus de 25 000 décès en 1998 [4]. Ceci est peut-être une sous-estimation car nous reconnaissons la prévalence élevée de la cirrhose non diagnostiquée dans la stéato-hépatite non alcoolique (NASH) et l'hépatite C. Des chiffres similaires ont été rapportés en Europe, et sont encore plus élevés dans la plupart des pays asiatiques et africains où l'hépatite virale chronique B ou C est fréquente. Comme la cirrhose compensée reste souvent non détectée pendant de longues périodes, on peut raisonnablement estimer que jusqu'à 1% des populations pourraient être atteintes de cirrhose histologique [5]. En France la prévalence des cirrhoses est de 2 000 à 3 300 cas par million d'habitants.

Les étiologies de la cirrhose sont nombreuses et variées selon les régions du globe. Aux États-Unis les causes les plus courantes de cirrhose sont les maladies chroniques du foie, le virus de l'hépatite C (VHC), et la maladie alcoolique du foie. [6] En Europe, la cirrhose représente 1,8% de tous les décès, ce qui représente 170 000 décès par an. En Europe, les principales causes sont la maladie alcoolique du foie, NASH et VHC [7]. Les causes les plus fréquentes de cirrhose dans le monde sont l'hépatite virale chronique B (VHB) et VHC, la maladie alcoolique du foie, stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD), et l'hémochromatose. Une variété d'autres maladies peut entraîner une cirrhose, bien que celles-ci soient moins fréquentes. [8]

L'histoire naturelle de la cirrhose est caractérisée par une phase asymptomatique dite de cirrhose « compensée » suivie d'une phase progressive marquée par le développement de complications d'hypertension portale et / ou de dysfonction hépatique, appelée « cirrhose décompensée ». Dans la phase compensée, la pression portale peut être normale ou inférieure au niveau seuil identifié pour le développement de varices ou d'ascite (« hypertension portale cliniquement significative ») [9]. Comme la maladie progresse, la pression portale

augmente et la fonction hépatique diminue, entraînant le développement d'ascite, hémorragie gastro-intestinale liée à l'hypertension portale, encéphalopathie et ictère. Le développement de l'une de ces complications marque le passage d'une phase compensée à une phase décompensée. La progression peut être accélérée par le développement d'autres complications telles que resaignement, insuffisance rénale (ascite réfractaire, syndrome hépatorénal), syndrome hépato pulmonaire et septicémie (péritonite bactérienne spontanée). Le développement du carcinome hépatocellulaire (CHC) peut accélérer le cours de la maladie à tout moment. [9].

La classification de la cirrhose en compensée et décompensée est simple et reproductible et identifie les patients qui ont un rang similaire de progression de la maladie et de survie. La cirrhose décompensée est définie par la présence d'ascite, saignement variqueux, encéphalopathie et / ou ictère [10, 11]. De plus, l'ascite étant le plus souvent le premier de ces signes à apparaître [12], il est généralement considéré comme un signe historique de cirrhose décompensée. La transition d'une étape compensée à une étape décompensée se produit à un taux de 5–7% par an (Fig. 1) [13]. La survie des patients atteints de cirrhose compensée est significativement plus longue que celle des patients décompensés avec des temps de survie médians de plus de 12 ans et de 2 ans respectivement (figure 2). Les patients atteints de cirrhose compensée décèdent principalement après la transition vers un stade décompensé.

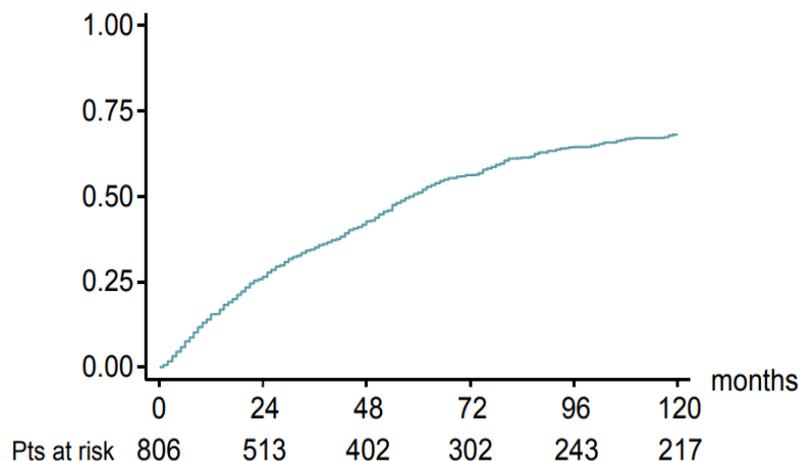


Figure 1 : Proportion cumulée des patients en transition d'une cirrhose compensée à une cirrhose décompensée. Données individuelles des patients de deux études prospectives de l'histoire naturelle de la cirrhose [14].

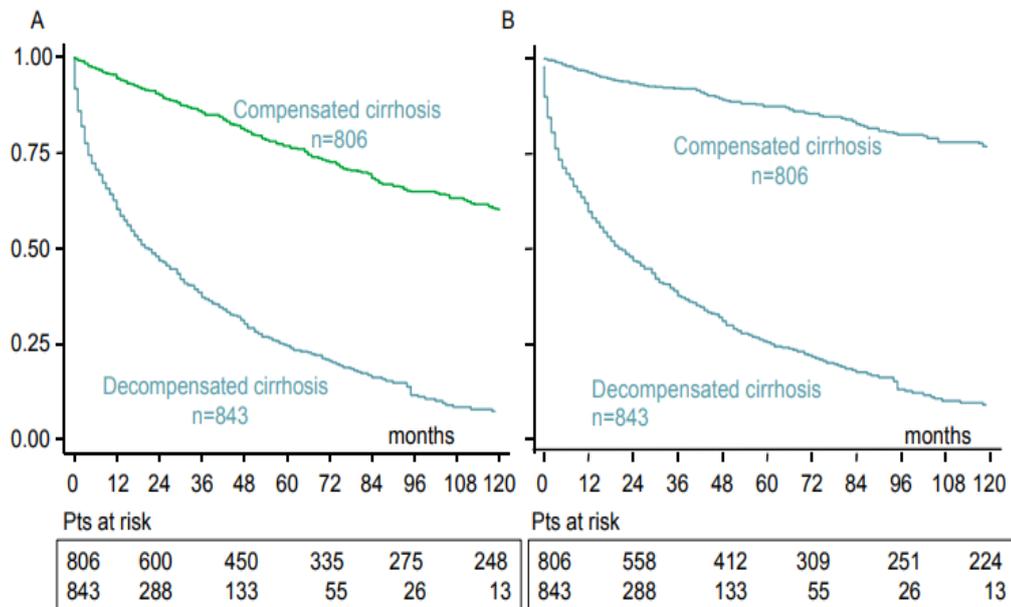


Figure 2 : Survie selon la décompensation au diagnostic (A) et en restant aux stades compensé ou décompensé (B). Données individuelles des patients de deux études prospectives de l'histoire naturelle de la cirrhose [14].

En combinant les données de deux grandes études d'histoire naturelle incluant 1649 patients [12,15], quatre stades cliniques ou statuts de cirrhose peuvent être identifiés, chacune avec des caractéristiques et un pronostic nettement différent (Fig. 3). Chaque stade est défini par la présence ou l'absence de complications de la cirrhose et a été retenu dans la conférence de consensus Baveno IV [16].

Le stade 1 est caractérisé par l'absence de varices œsophagiennes et d'ascite. Pendant que les patients restent dans ce statut, le taux de mortalité n'est que de 1% par an. Les patients quittent ce statut à un taux cumulé de 11,4% par an ; 7% en raison du développement des varices et 4,4% en raison du développement d'ascite (avec ou sans varices).

Le stade 2 est caractérisé par la présence de varices œsophagiennes sans ascite et sans saignement. Pendant que les patients restent dans ce statut, le taux de mortalité est de 3,4% par an. Les patients quittent ce statut en développant une ascite (6,6% par an) ou en développant des saignements variqueux avant ou au moment du développement de l'ascite (taux 4% par an).

Le stade 3 est caractérisé par une ascite avec ou sans varices œsophagiennes chez un patient qui n'a jamais saigné. Pendant que patients restent dans ce statut, le taux de mortalité est de 20% par an, significativement plus élevé

que dans les deux anciens États. Les patients sortent de ce stade par saignement (7,6% par an).

Le stade 4 est caractérisé par des saignements gastro-intestinaux avec ou sans ascite. À ce stade, le taux de mortalité à un an est de 57% (près de la moitié de ces décès surviennent dans les 6 semaines suivant l'épisode initial de saignement).

Les stades 1 et 2 correspondent aux patients avec cirrhose compensée alors que les stades 3 et 4 se réfèrent à une cirrhose décompensée. Le CHC se développe à un taux assez constant de 3% par année et est associée à un pire pronostic quel que soit le statut de la cirrhose [14].

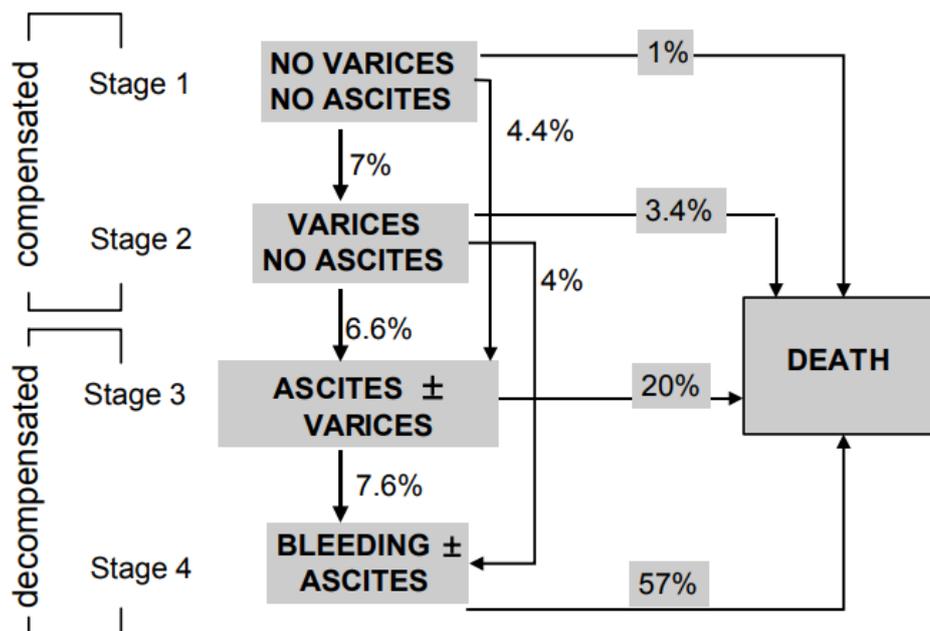


Figure 3 : Évolution clinique de la cirrhose : probabilités de résultat à 1 an selon les stades cliniques [14].

L'histoire naturelle de la cirrhose dépend à la fois de la cause et du traitement de la cause sous-jacente. Les taux annuels de décompensation sont de 4% pour l'hépatite virale C et de 10% pour l'hépatite virale B, et l'incidence du carcinome hépatocellulaire est de 2 à 7% par an. La décompensation de la cirrhose alcoolique avec la consommation continue d'alcool est encore plus rapide et souvent associée à une hépatite alcoolique sur fond de cirrhose. Une fois que la décompensation est survenue dans tous les types de maladie du foie, la mortalité sans greffe atteint 85% sur 5 ans. De nombreuses études ont tenté de développer un système de classification capable à la fois de caractériser le degré d'atteinte

hépatique et de prédire le pronostic des patients atteints de cirrhose sur la base de variables cliniques et de laboratoire. En raison de sa faible simplicité et de sa valeur prédictive assez bonne, la classification de Child-Pugh-Turcotte (CPT) est largement utilisée [17]

La cirrhose est une affection qui est souvent peu ou pas symptomatique au début. Il n'existe aucun signe clinique pathognomonique. C'est pourquoi elle est surtout diagnostiquée au stade de complications [18]

Le diagnostic peut être fortement suspecté devant la palpation d'un foie de consistance ferme, à bord inférieur tranchant, de surface lisse ou finement nodulaire ; devant des signes d'IHC comme des angiomes stellaires (lésions vasculaires généralement présentes sur le tronc, le visage et les extrémités supérieures. Bien que leur pathogénie soit mal comprise, on pense que leur présence chez l'homme est associée à une augmentation du ratio estradiol-testostérone libre [19]. Les patients présentant ces lésions présentent un risque accru d'hémorragie variqueuse [20]), une érythrose palmaire, des ongles blancs, un ictère, un astérisis et un fœtor hépaticus, une gynécomastie chez l'homme, une aménorrhée et une stérilité chez la femme ; ainsi que devant la présence des signes d'HTP : splénomégalie (SPM), circulation veineuse collatérale (CVC), ascite. [21]

La PBF est considérée comme l'examen de référence pour faire le diagnostic de la cirrhose en mettant en évidence à l'examen anatomopathologique l'existence d'une fibrose entourant des nodules de régénération [1]. Il est presque toujours possible de la réaliser : en cas de contre-indication à la voie Trans pariétale, elle peut être faite par voie Trans jugulaire [22]. Le diagnostic de la cirrhose reposant sur un ensemble de caractéristiques complémentaires, basées sur des outils cliniques, biologiques et morphologiques, et compte tenu du caractère relativement invasif de la biopsie, les indications de biopsie sont limitées. En effet, des progrès significatifs dans le diagnostic non invasif de la fibrose, fournis par des approches physiques (telles que l'élastométrie) ou biochimiques, ont remis en question la place de la biopsie [23].

Sur le plan biologique aucun test sérologique ne permet de diagnostiquer la cirrhose avec précision [24]. La biologie hépatique peut être normale n'excluant pas le diagnostic de la cirrhose. Souvent il existe une pancytopenie prédominant sur les plaquettes et les globules blancs, conséquence de l'hypersplénisme [21], une thrombopénie inférieure à 150000 / mm<sup>3</sup> possède une bonne spécificité pour le diagnostic de la cirrhose mais sa sensibilité reste médiocre [25]. Le plus souvent, il existe des anomalies des enzymes hépatiques dont l'importance dépend de la nature et de l'activité de la maladie causale [21], au stade de cirrhose le

rapport ASAT/ALAT s'inverse et devient supérieur à 1, la sensibilité de ce signe reste médiocre de plus ce signe ne peut pas être utilisé en cas de maladie alcoolique du foie [26]. L'électrophorèse des protéines sériques peut montrer une hypo albuminémie et une hypergammaglobulinémie avec un aspect de bloc bêta-gamma, en relation avec une augmentation polyclonale des IgA [21]. Le taux de prothrombine (ou temps de quick) permet d'évaluer la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation qui sont tous synthétisés par le foie [21], l'intérêt diagnostique de la baisse du TP a été soulignée dans plusieurs études, ce paramètre permettait de diagnostiquer la cirrhose avec un degré de probabilité de 95% pour une valeur inférieure à 70% dans un groupe de 243 malades atteints d'hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou virale [27]

L'approche moderne dans la cirrhose est d'adopter le terme alternatif de maladie hépatique chronique avancée compensée à partir du concept d'élastométrie hépatique qui a été introduite en pratique clinique et qui a permis l'identification précoce des patients avec maladie hépatique chronique à risque de développer une HTP cliniquement significative [50].

La conférence de Baveno VI a introduit cette nouvelle notion de maladie hépatique chronique avancée compensée (« Compensated advanced chronic liver disease » : cACLD). Cette dénomination permet de prendre en compte le continuum qui existe chez des patients asymptomatiques entre la fibrose sévère (F3) et la cirrhose (F4), le pronostic étant similaire entre ces deux stades compensés. Cela permet de s'affranchir du terme cirrhose, dont la définition est histologique alors même que le recours à la biopsie est évité dans un nombre croissant de situations. Enfin, cela évite d'utiliser le terme cirrhose, lourdement associé à l'alcool, chez un nombre croissant de patients sans consommation excessive. La mesure de l'élasticité hépatique par le Fibroscan a une place importante dans la reconnaissance de cette entité chez des patients avec une hépatopathie chronique et indemnes de tout signe clinique, biologique ou morphologique de cirrhose. En raison du risque de faux positifs, il a été recommandé de réaliser deux mesures, deux jours différents et à jeun. Ainsi, 2 mesures de l'élasticité hépatique < 10 kPa permettent d'exclure la présence d'une hépatopathie chronique compensée avancée (Fig.4). Deux mesures entre 10 et 15 kPa sont évocatrices d'une hépatopathie chronique avancée compensée, mais nécessite des explorations complémentaires pour une confirmation diagnostique. Des méthodes invasives comme la biopsie hépatique, la mesure du gradient de pression hépatique ou une endoscopie digestive haute à la recherche de signes d'hypertension portale peuvent alors être effectuées pour confirmer le diagnostic en cas de doute. Deux mesures de l'élasticité > 15kPa sont très évocatrices d'hépatopathie chronique avancée compensée [28].

L'HTP fortement associée au pronostic marque un tournant évolutif des hépatopathies chroniques, ainsi son dépistage est crucial. La mesure du gradient porto-hépatique reste le gold standard afin de confirmer la présence d'une HTP cliniquement significative (gradient  $>10$  mmHg) mais n'est pas toujours requise. La présence de signe d'HTP à l'imagerie (circulation collatérale) suffit pour affirmer la présence d'une HTP cliniquement significative, quel que soit l'étiologie de l'hépatopathie chronique. Les méthodes de dépistage non invasives d'une maladie hépatique avancée compensée permettent d'identifier un groupe de patients asymptomatiques à risque d'avoir une HTP cliniquement significative. Elles permettent d'éviter des endoscopies de dépistage. Les patients avec une mesure de l'élasticité hépatique  $< 20$  kPa et un taux de plaquettes  $> 150000$  /mm<sup>3</sup> ont un très faible risque d'avoir des VO et/ou gastriques qui requièrent une prophylaxie. Chez ces patients, une surveillance annuelle du taux de plaquettes et la réalisation d'une mesure de l'élasticité hépatique sont proposées avec un dépistage endoscopique seulement si ces seuils sont franchis. Dans les autres cas, un dépistage endoscopique est recommandé. Chez les patients porteurs d'une hépatopathie chronique d'origine virale, ces méthodes non invasives sont suffisantes pour affirmer une HTP cliniquement significative et identifier donc des patients à risque d'avoir des varices œsophagiennes (VO) [28].

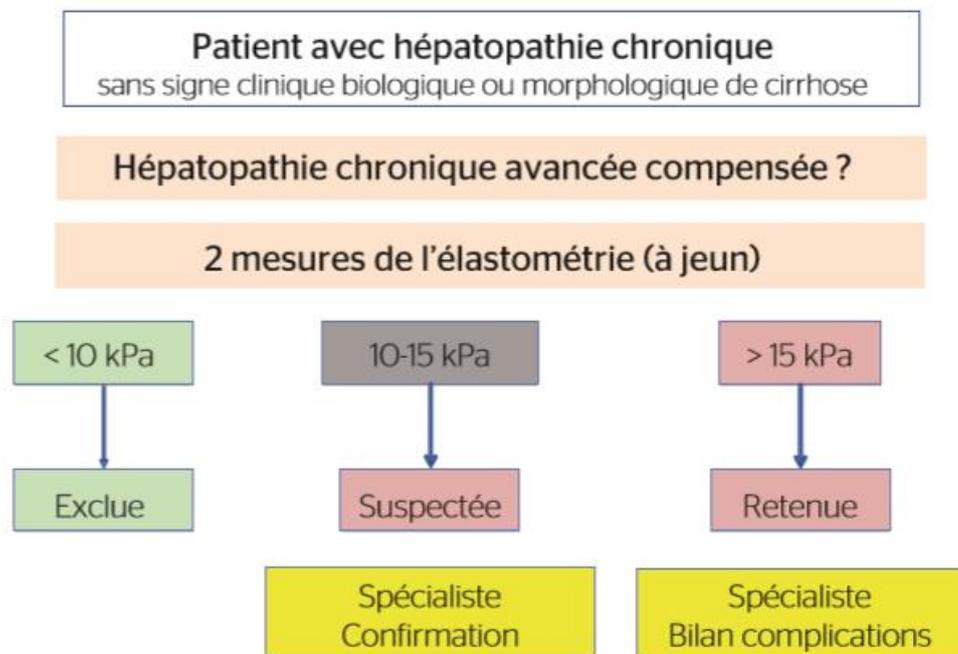


Figure 4 : Dépistage non invasif d'une hépatopathie chronique avancée compensée [28].

Le pronostic des patients atteints de cirrhose dépend de plusieurs facteurs comme la cause et la sévérité de l'atteinte hépatique, la présence de complications et les comorbidités [29]

Les complications de la cirrhose sont potentiellement graves : hémorragie par rupture de varices œsophagiennes et gastriques, encéphalopathie hépatique, ascite, infections du liquide d'ascite, syndrome hépatorénal et carcinome hépatocellulaire [30]

L'ascite, accumulation de liquide dans le péritoine (à l'exception du sang et du pus) est une complication spectaculaire et fréquemment révélatrice de la cirrhose. La moitié des malades atteints de cirrhose compensée développe une ascite dans les 10 premières années d'évolution [31]. Elle marque un tournant évolutif sévère dans l'histoire naturelle de la cirrhose, la survie se réduisant à 50-85 % et 30-56 % respectivement 1 et 5 ans après son apparition et à 32 % à 1 an lorsque l'ascite est « réfractaire » [31,32]. Le score de Child Pugh est connu comme étant un facteur prédictif indépendant de survenue d'ascite réfractaire au cours de la cirrhose. Mais les autres facteurs prédictifs de cette complication menaçante demeurent peu étudiés, certaines petites séries rapportent un âge supérieur à 60 ans, la présence d'une encéphalopathie hépatique, un taux faible de protéines dans le liquide d'ascite et un score de MELD élevé comme étant des facteurs de risque.

La prise en charge de la décompensation ascitique repose principalement sur l'utilisation des diurétiques. La survenue d'une ascite réfractaire définie selon les critères du Club International d'Ascites comme une ascite non mobilisable ou la récurrence précoce qui ne peut pas être empêché de façon satisfaisante par un traitement médical [33, 34] est associée à un mauvais pronostic, avec une survie médiane d'environ six mois [35]. Par conséquent un patient présentant une ascite réfractaire devrait être immédiatement référé à un centre de greffe du foie. Le traitement passe en outre par la paracentèse à grand volume (PGV) [33, 36] (qui devrait être associée à l'administration d'albumine) et les Shunts intra systémiques Trans jugulaires intrahépatiques (TIPS) qui décompriment le système porte en shuntant une branche portale intrahépatique dans une veine sus hépatique [33] réduisant ainsi le gradient de pression porto systémique.

L'infection spontanée du liquide d'ascite (ISLA) est une complication fréquente au cours de la cirrhose, représentant 10 à 30 % des infections bactériennes chez les malades hospitalisés. Après un premier épisode d'ISLA, la mortalité hospitalière varie de 10 % à 50 %, et la mortalité à un an varie selon les périodes, les études, et les facteurs de risque entre 31 % et 93 % [37]. Une insuffisance hépatocellulaire (IHC) grave au stade C de Child, une hyper

bilirubinémie >54 mmol/L, une thrombopénie <98 Giga/L, augmentent significativement la probabilité de survenue d'une ISLA [38]. Le taux sanguin de procalcitonine de même que le rapport GB/plaquettes ont été récemment décrits comme des facteurs de risque de survenue d'infection du liquide d'ascite [39] mais beaucoup d'autres facteurs demeurent peu étudiés.

La dysfonction rénale est une complication commune des cirrhoses avancées spécialement chez les patients ascitiques [40]. Sa prévalence est estimée à environ 20 % des patients cirrhotiques ascitiques admis à l'hôpital [41]. Toutes les variétés d'atteintes rénales peuvent être observées [40], mais l'atteinte la plus redoutée reste le syndrome hépatorénal (SHR), insuffisance rénale ayant un pronostic péjoratif. La plupart des cas de dysfonction rénale chez le patient cirrhotique sont fonctionnels résultant de modifications hémodynamiques fréquentes chez les cirrhotiques décompensés [42]. Dans une série de 263 patients cirrhotiques ascitiques, 7,6 % ont développé un SHR durant une période moyenne de suivi de 41 mois [43]. Même si les vrais cas de SHR ne sont pas fréquents, il n'en demeure pas moins comme étant l'évènement le plus dramatique de l'histoire naturelle de la cirrhose avec une évolution fatale invariable au cours d'une survie moyenne de quelques jours si le patient n'est pas traité [44].

Les événements déclenchants les plus fréquents conduisant à un SHR sont surtout **les infections bactériennes** et en particulier l'ISLA. Jusqu'à un tiers des patients atteints d'ISLA développent un SHR pendant ou après l'infection [45, 46]. Dans environ un tiers de ces patients, le SHR est réversible avec le contrôle de l'infection ; chez les patients restants, l'insuffisance rénale est persistante ou progressive. Les infections bactériennes autres que l'ISLA peuvent également déclencher un SHR ; Cependant, sa fréquence et sa gravité sont généralement faibles [47, 48]. **Les saignements gastro-intestinaux** sont une autre complication de la cirrhose qui peut également agir en tant que facteur déclenchant de l'insuffisance rénale. Néanmoins, l'insuffisance rénale en cas d'hémorragie gastro-intestinale est rare (environ 10%) et est généralement liée à une hypovolémie et non à un SHR [49]. **La diurèse excessive induite par les diurétiques** pourrait également être une situation favorisant la survenue d'un SHR [50, 51, 46]. Enfin, une autre condition pouvant également jouer le rôle d'évènement précipitant est **la paracentèse à grand volume sans administration d'albumine** par voie intraveineuse. Cette situation peut déclencher le développement d'un SHR chez environ 15% des patients et est associée à un mauvais pronostic [52]. L'une des principales raisons de l'administration d'albumine par voie intraveineuse après une paracentèse à grand volume est la prévention du développement du SHR [52]. Les autres facteurs précipitants sont **l'hépatite alcoolique aigue grave sur foie de cirrhose** [53] et **la prise de certains médicaments** comme les anti-

inflammatoires non stéroïdiens [54] ainsi que les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II [55] les antagonistes des récepteurs  $\alpha 1$ -adrénergiques [56] et les aminosides [57], sans oublier l'administration de produit de contraste iodé qui peut provoquer une insuffisance pré-rénale par vasoconstriction rénale, en particulier chez les sujets hypovolémiques [58]. Les cirrhotiques ascitiques peuvent donc être considérés comme à risque de développer une insuffisance rénale au décours d'une injection de produit de contraste [59].

La prévention des facteurs précipitants demeure indispensable, certains sont déjà connus mais les autres facteurs méritent d'être recherchés d'où l'intérêt accordé par plusieurs groupes d'études.

Le traitement du SHR repose sur l'utilisation des vasoconstricteurs, en particulier la terlipressine, en association avec l'albumine [60, 61]. L'utilisation des TIPS peut améliorer la fonction rénale chez les patients atteints de SHR [62, 63]. La thérapie de remplacement rénal (TRR) doit être considérée dans la gestion de AKI (acute kidney injury), quel que soit le type. Aussi loin en tant que SHR-AKI, il devrait être envisagé chez les patients non répondeurs aux vasoconstricteurs, cependant les données publiées sur les TRR chez les patients atteints de la cirrhose sont rares et ont des effets controversés sur la survie [64, 65]. La transplantation hépatique et la double transplantation foie rein demeure la meilleure option thérapeutique chez les patients atteints du SHR [66].

L'Hémorragie digestive liée à l'hypertension portale est estimée à 20 % dans les deux ans qui suivent le diagnostic de cirrhose. Les saignements variqueux aigus sont une complication notoire de l'hypertension portale avec une morbidité et une mortalité élevées. Lorsque la pression portale (mesurée par le gradient de pression veineuse hépatique HVPG) est de 10 mm Hg, des collatérales porto systémiques et des varices commencent à se former. Ces varices grossissent par la suite et la paroi devient plus mince avec l'augmentation de la tension sur la paroi selon la loi de Laplace. Enfin, les ruptures de la paroi entraînent un saignement variqueux [67]. Les saignements variqueux aigus surviennent chez 25 à 40% des patients atteints de cirrhose [68] et les taux de mortalité varient de 10% à 50% par épisode [69,70]. Un tiers des survivants présenteront un nouveau saignement dans les 6 semaines [71] et jusqu'à 62% à 2 ans [67]. Les hémorragies variqueuses surviennent généralement chez les patients chez qui on a diagnostiqué une maladie hépatique chronique au stade terminal, mais il peut s'agir d'un épisode révélateur de la cirrhose [67]

Les varices gastriques sont responsables de 5 à 10% des saignements variqueux, mais sont plus graves et entraînent une mortalité plus élevée [72].

Les facteurs prédictifs de la survenue d'une hémorragie sont liés au degré d'insuffisance hépatique et aux anomalies endoscopiques [73]. Des études récentes ont pu mettre l'accent sur le rôle prédictif de l'élasticité hépatique mesurée par Fibroscan sur la survenue d'événement hémorragique [74] ce qui mérite d'être étudié dans la pratique courante chez les patients cirrhotiques.

Le traitement prophylactique par bêtabloquants non cardio-sélectifs peut être proposé chez les patients porteurs de petites VO avec signes rouges ou Child C. Chez les patients porteurs de VO de taille moyenne ou grosse, les bêtabloquants ou la ligature des VO sont efficaces et diminuent le risque d'une première hémorragie de près de 50 %. Le choix de l'un ou l'autre dépend de l'expertise, des ressources disponibles, de la préférence du patient et d'éventuelles contre-indications. En prévention primaire, la carvedilol, le nadolol et le propranolol peuvent être utilisés. [75]

En cas de survenue d'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes, Un traitement vasoactif par somatostatine, terlipressine ou octréotide doit être débuté le plus tôt possible associé à une ligature élastique qui est le traitement endoscopique de référence en cas de rupture de VO. Un traitement par injection de colle biologique est recommandé en cas d'hémorragie par rupture de varice gastrique (IGV) ou varices gastro-œsophagiennes de type 2 (GOV2). La réalisation d'un TIPS « préemptif » (prothèse couverte) dans les 72 heures et idéalement dans les 24 heures doit être envisagée chez les patients pris en charge pour une hémorragie par rupture de VO, GOV1 ou GOV2 à haut risque de récurrence. En cas d'échec du traitement hémostatique initial, un TIPS de sauvetage doit être discuté. En cas de récurrence précoce dans les 5 jours, une nouvelle endoscopie doit être réalisée et le meilleur traitement est sûrement la mise en place d'un TIPS couvert. [75] Cette recommandation est devenue plus formelle à Baveno VI en raison de la publication in extenso du travail multicentrique européen [76] qui a validé la preuve de concept de l'étude publiée par A. Monescillo et al. [76]. Selon deux études observationnelles [77, 78] La sonde de tamponnement doit être utilisée uniquement de manière temporaire (24 heures maximum) en cas d'hémorragie réfractaire et dans l'attente d'un autre traitement radical (TIPS). La prothèse œsophagienne métallique couverte est une alternative intéressante à la sonde de tamponnement.

L'encéphalopathie Hépatique (EH) est l'une des complications les plus sévères de la cirrhose dont la mortalité est assez élevée avec un taux de 33,3% [79]. L'encéphalopathie hépatique (EH) reflète un spectre d'anomalies neuropsychiatriques chez des patients porteurs d'une dysfonction hépatique après exclusion d'autres anomalies connues [80].

La prévalence de l'encéphalopathie hépatique dans une population de patients cirrhotiques est de 60 à 80 % sous une forme minime, 30 à 45 % sous une forme clinique [81]. L'incidence annuelle d'encéphalopathie clinique est de 20 %.

L'encéphalopathie constitue une complication grave de la cirrhose dans la mesure où, parmi les patients déclarant leur premier épisode, la mortalité est de 42 à 64 % à 1 an, 85 % à 5 ans [82]. Il existe également un retentissement sur le quotidien des patients, sur la qualité de la conduite se traduisant par une altération de la qualité de vie, et sur les coûts socioéconomiques.

La prévention de l'EH passe par la connaissance des facteurs précipitant dont certains sont bien connus (hémorragie digestive, infection bactérienne, troubles hydro électrolytiques, médicaments neurosédatifs) d'autres sont rapportés par des petites séries et qui méritent d'être étudiés.

La thrombose de la veine porte (TVP) correspond à la présence d'un thrombus, dans la lumière de la veine porte et/ou dans celle des branches portales droite et/ou gauche. [83].

La thrombose de la veine porte est une complication fréquente et grave chez les patients atteints de cirrhose du foie. La prévalence de la TVP chez les patients atteints de cirrhose varie de 0,6% à 26% [84] par rapport à 0,7 -1/100000 dans la population générale. Les séries les plus récentes suggèrent que la TVP augmente avec la durée d'évolution de la cirrhose et que son incidence à 5 ans est de l'ordre de 10 à 20 % lorsque la TVP est recherchée de façon systématique par une échographie-doppler [85, 86].

La TVP chez les patients atteints de cirrhose est un événement le plus souvent asymptomatique. Dans plus de deux tiers des cas, la veine porte se reperméabilise spontanément, d'autant plus fréquemment que la thrombose est partielle [87]. À l'inverse, l'extension de la thrombose aux autres vaisseaux splanchniques survient, selon les séries, dans 6 à 48 % des cas. Alors que la TVP a longtemps été considérée comme un élément péjoratif au cours de l'histoire naturelle de la cirrhose, les études les plus récentes suggèrent que la TVP n'augmente pas le risque de décompensation et n'a pas d'influence sur la survie [87, 88, 89]. Ce qui mérite d'être étudié et confirmé.

La greffe d'un carcinome hépato-cellulaire (CHC) sur un foie cirrhotique est fréquente. Dans un cas sur deux, cirrhoses et CHC sont découverts simultanément chez un malade dont le diagnostic de cirrhose n'était pas connu. Le risque du CHC est d'autant plus élevé que la cirrhose est avancée et il varie selon les étiologies de cette dernière. Le VHB et le VHC sont les causes du CHC

dans respectivement 50 et 25% des cas [90]. Le risque est plus important pour le VHB [91, 92] et les patients infectés par le VHC ont 17 fois plus de risques de développer un CHC que les patients non infectés [93]. Le VHC provoque un CHC par divers mécanismes [94, 95]. L'obésité et le diabète sucré ont été corrélés à un risque accru de CHC chez le cirrhotique [96, 97, 98, 99, 100]. La consommation chronique d'alcool est fortement associée au CHC [101]. Des mutations de gènes et des aberrations chromosomiques sont également décrites dans le CHC [102]. Le risque de développer un CHC est accru dans l'hémochromatose héréditaire et les syndromes cholestatiques chroniques [103, 104]. Le risque de CHC est plus important chez l'homme que la femme [105, 106, 107]. Plusieurs études ont rapporté que l'âge avancé est un facteur indépendant de survenue de CHC [108]. Yi SW et al a rapporté qu'avec l'âge, les effets de la consommation d'alcool et du VHC sur le développement du CHC deviennent plus importants, alors que l'effet du sexe masculin s'affaiblit [109]. Le tabagisme est aussi un facteur de risque du CHC [110]. Les contraceptifs oraux ont récemment été incriminés comme facteur de risque de CHC [110].

Chez de nombreux patients le CHC est asymptomatique et est souvent diagnostiqué grâce à la surveillance active et à la sensibilisation accrue au CHC chez les patients à risque élevé, en particulier ceux atteints de cirrhose. Le dépistage du CHC chez ces patients est recommandé tous les six mois [111] et les outils utilisés plus couramment sont les taux sériques d'alpha-foetoprotéine (AFP) et les ultrasons [112]. De plus, le rôle du taux sérique d'AFP dans le sérum n'est pas toujours en corrélation avec la croissance tumorale et il s'est avéré que ce dernier est moins utile que précédemment [113].

Le plus grand Challenge est de diagnostiquer le CHC à un stade curatif, c'est-à-dire un CHC strictement localisé au foie, soit unique et mesurant de 2 à 5 cm de diamètre, soit sous forme de 2 ou 3 nodules ne dépassant pas 3 cm de diamètre, en l'absence de thrombose portale ou hépatique, y compris segmentaire (= critères de Milan = « petit CHC ») et en l'absence de métastases [114]. Dans ces conditions, la transplantation hépatique (TH) guérit 2/3 des malades avec des résultats comparables à ceux de la TH pour cirrhose sans tumeur [115].

## Problématique

-Le diagnostic étiologique de la cirrhose pose un problème dans la pratique courante, d'une part, une grande partie du bilan étiologique n'est pas disponible dans les établissements hospitaliers notamment le bilan d'auto-immunité, le bilan du cuivre ainsi que les tests génétiques ce qui est très coûteux pour le patient, d'autre part le taux des cirrhoses cryptogénétique dépasse 10% malgré tous les efforts consentis par le clinicien ce qui suggère que des efforts doivent être fournis dans l'approche diagnostique par tous les autres acteurs du circuit diagnostic de la cirrhose pour éviter de porter à tort le diagnostic de cirrhose cryptogénétique : une meilleure qualité de l'imagerie dans le syndrome de Budd chiari, une meilleure qualité dans les tests immunologiques, une recherche plus approfondie des mutations génétiques des maladies héréditaires

-L'identification des facteurs de risque de survenue des différentes complications permet de mettre en route une prophylaxie adéquate réduisant ainsi le risque de leurs survenues, cette pratique devrait être généralisée et bien codifiée pour tous les patients cirrhotiques

-La prise en charge des complications constitue un réel challenge en pratique :

La transplantation hépatique constitue le traitement ultime et la plaque tournante de la prise en charge de toutes les cirrhoses décompensées mais elle pose un réel problème en Algérie par sa disponibilité, seulement 02 grands centres de transplantation au niveau du CPMC à Alger et celui de HMRUC à Constantine avec la réalisation d'environ 15 greffes par an pour un besoin croissant parmi les patients cirrhotiques et pour une population Algérienne qui dépasse les 40 millions, comparativement aux USA (330 millions d'habitants) ou 10000 greffe est réalisée par an et la France (67 millions d'habitants) ou 1000 greffe est réalisée par an. En l'absence de transplantation hépatique, la mortalité après un épisode hémorragique est de 20%, après la survenue d'une ascite réfractaire la mortalité atteint les 50% à 2 ans, après la survenue d'un syndrome hépato pulmonaire elle atteint 40% à 3 mois, dans ces situations seule la transplantation hépatique pourrait améliorer le pronostic

Le traitement de l'hémorragie digestive médical et endoscopique reste disponible

Le traitement de l'Ascite par les diurétiques reste disponible mais la problématique de la prise en charge des ascites réfractaire en attente de TH est liée à la difficulté d'accès aux TIPS par la rareté des centres qui les réalisent, seulement 02 centres (CHU Bab El Oued et Hôpital central de l'Armée « HCA »).

Le traitement de l'EH a été marqué par le développement des thérapeutiques pour les EH occultes notamment la rifaximine, cette dernière reste coûteuse et non

disponible en Algérie, environ 400 euros pour un traitement de 01 mois alors que le SMIG algérien n'est que de 130 euros

Le traitement du SHR qui est basé sur l'utilisation de la terlipressine rend la prise en charge difficile et limitée vu l'inaccessibilité à cette molécule.

Le CHC pose un double problème, celui de la stratégie de dépistage et l'inefficacité de sa réalisation (qualité de l'échographie de dépistage souvent insuffisante), et celui de la stratégie thérapeutique, une seul RCP proposant toutes les thérapeutiques curatives et palliatives au CPMC (greffe, chimioembolisation, radio fréquence, sorafenib) et là on revient encore une fois au problème de la transplantation hépatique qui est réalisée de façon très restreinte en Algérie

A la lumière de tous les arguments précédents, il était impératif d'évaluer l'approche diagnostique et thérapeutique des cirrhoses à l'est du pays dans un travail prospectif que nous allons détailler chemin faisant

## 2. **Objectifs :**

- Objectif principal :
  - Etudier les complications de la cirrhose
- Les objectifs secondaires :
  - Evaluer le profil étiologique de la cirrhose
  - Identifier les facteurs prédictifs des complications
  - Evaluer les courbes de survie à 5 ans

## **II. Méthode**

### **1. Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude transversale prospective descriptive, mono centrique s'étalant de la période allant de Juin 2016 à Novembre 2018, prenant en compte 110 patients atteints d'une cirrhose, pris en charge dans le service d'hépatogastroentérologie du CHU Constantine

### **2. Population d'étude :**

#### **2.1. Population source :**

Il s'agit des patients atteints d'une cirrhose

#### **2.2. Critères d'éligibilité :**

##### **2.2.1. Critères d'inclusion :**

- Les patients adultes (> 18 ans),
- Les Patients chez lesquels le diagnostic de cirrhose est posé soit sur une preuve histologique ou bien sur des critères non invasifs du diagnostic associant :
- Clinique :
  - Hépatomégalie à contours irréguliers, ferme, douloureuse ou non, à bord inférieur tranchant ou foie atrophique
  - Présence de complications telles que : un syndrome d'hypertension portale avec circulation veineuse collatérale et une splénomégalie, une encéphalopathie hépatique, un ictère, une ascite ou une hémorragie digestive
- Biologie :
  - Syndrome d'insuffisance hépatocellulaire : notamment taux de prothrombine (TP) bas, hypo albuminémie, hypocholestérolémie, hypoglycémie
  - Un bloc beta-gamma à l'électrophorèse des protéines
- Echographique : anomalies des contours et du parenchyme hépatique évoquant une cirrhose, signes d'hypertension portale et de décompensation

- Endoscopique : Signes endoscopiques d'hypertension portale notamment la présence de varices œsophagiennes ou œsogastriques, et une gastropathie hypertensive
- Elasticité hépatique élevée > 15 Kpa exprimée et évaluée par Fibroscan

#### 2.2.2. Critères de non inclusion :

- Les patients dont l'âge est moins de 18 ans.
- Absence de preuve histologique de cirrhose ou de critères non invasifs compatibles avec le diagnostic de cirrhose.

### 2.3. Echantillonnage :

Il s'agit d'une étude qui a inclus 110 Patients cirrhotiques se présentant en consultation ou hospitalisés dans le service d'hépatogastroentérologie du CHU Constantine, chez lesquels le diagnostic de cirrhose est posé

### 2.4. Lieu d'étude :

Etude mono centrique au niveau du service d'hépatogastroentérologie CHU Constantine

### 2.5. Période d'étude :

L'étude s'est étalée de la période allant de Juin 2016 à Novembre 2018

### 3. **Recueil de données :**

#### 3.1. **Caractéristiques générales :**

- Caractéristiques démographiques : Age ; sexe
- Rechercher les antécédents et les comorbidités : diabète, antécédents cardiovasculaires, antécédent de sepsis
- Poids, taille et BMI

#### 3.2. **Diagnostic de la cirrhose :**

Par une enquête clinique, biologique, morphologique

##### 3.2.1. Interrogatoire :

- Rechercher les antécédents de transfusion sanguine, d'ictère, de prise médicamenteuse au long cours et d'alcool, de toxicomanie intraveineuse, de maladies auto-immunes
- Le début de la maladie

##### 3.2.2. Examen physique :

- Rechercher une éventuelle hépatomégalie et ses caractères, des signes d'hypertension portale (CVC, HPM, SPM) et/ou d'insuffisance hépato cellulaire (Ictère, érythrose palmaire, angiome stellaire) et une pathologie d'autres organes par un examen général systématique.
- Rechercher les signes cliniques d'une ascite
- Apprécier l'état général et nutritionnel

##### 3.2.3. Examens Biologiques :

Bilan pour l'évaluation de la sévérité de la cirrhose : Albuminémie, TP, Bilirubinémie, Créatinémie (Pour le calcul du score de Child Pugh et le MELD), Hémogramme (à la recherche de complications hématologiques), glycémie, l'ionogramme sanguin et la créatininémie (à la recherche d'un syndrome hépatorénal et pour la surveillance du traitement diurétique).

##### 3.2.4. L'échographie abdomino-pelvienne :

- A la recherche des anomalies des contours et du parenchyme hépatique, des signes d'hypertension portale et la présence d'un réseau de suppléance

- Rechercher une éventuelle ascite
- Evaluation de la taille du foie et de la rate
- Etude par mode Doppler du réseau vasculaire hépatique

#### 3.2.5. La fibroscopie oeso-gastroduodénale :

Rechercher la présence d'une gastropathie hypertensive, de varices œsophagiennes ou œsogastriques ainsi que des varices gastriques isolées

#### 3.2.6. Le Fibroscan :

Evaluation non invasive du degré de la fibrose hépatique

#### 3.2.7. La ponction biopsie du foie avec étude anatomo-pathologique :

Non systématique chez tous les patients, permet un diagnostic histologique de certitude de la cirrhose hépatique ainsi qu'une orientation étiologique

#### 3.2.8. Autres explorations :

TDM et IRM abdomino-pelvienne facultatifs

### **3.3. Diagnostic étiologique :**

- Causes virales : sérologie virale B complète, sérologie virale C et PCR du VHC
- Causes médicamenteuses : prise de médicaments hépatotoxique au long court à l'interrogatoire après avoir éliminé toutes les autres causes de la cirrhose
- Cause Alcoolique : Une consommation régulière  $\geq 30$  g / jour pour les hommes et  $\geq 20$  g / jour pour les femmes ; associée à des anomalies cliniques et biologiques suggestives d'atteinte hépatique
- La Stéatohépatite non alcoolique NASH : mise en évidence de lésions spécifiques à l'examen histologique de la biopsie hépatique (stéatose, inflammation lobulaire, ballonnisation des hépatocytes), mais parfois le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments

cliniques et para cliniques (critères d'un syndrome métabolique, degré d'insulino-résistance estimé par le score HOMA) après exclusion des autres causes de maladie chronique du foie, d'une consommation excessive d'alcool, et la prise des traitements stéatogènes (corticothérapie systémique, méthotrexate, tamoxifène, amiodarone).

- Hémochromatose : CST, recherche des mutations génétiques
- Hépatite auto-immune : cytolyse, taux d'IgG, positivité des auto-anticorps spécifiques à des taux significatifs, présence de lésions spécifiques à l'examen histologique de la biopsie hépatique, utilisation du score international de l'HAI
- Cholangite biliaire primitive : cholestase biologique significative (PAL > 1.5 N ou GGT > 3 N), positivité des anticorps spécifiques à un taux significatif (Ac anti mitochondrie, Ac anti SP100, Ac anti GP210) et présence de lésions spécifiques à l'examen histologique de la biopsie hépatique
- Cholangite sclérosante primitive : cholestase biologique significative (PAL > 1.5 N ou GGT > 3 N), lésions compatibles à la Bili IRM, association à une MICI et présence de lésions spécifiques à l'examen histologique de la biopsie hépatique
- Maladie de Wilson : perturbation du bilan cuprique (cuprémie, cupriurie, céruloplasmine), présence d'anneau cornéen de Keyser et Fleischer, présence de mutation génétique du gène ATP7B, présence de signes neurologiques et le calcul du score de la 8<sup>ème</sup> rencontre internationale de la maladie de Wilson.
- Déficit en alpha 1 anti trypsine : dosage sérique de l'alpha 1 anti trypsine
- Syndrome de Budd Chiari : Imagerie compatible (angio scanner, doppler hépatique)
- Sarcoïdose hépatique : Mise en évidence de granulome à l'examen histologique de la biopsie hépatique avec autre atteinte systémique notamment pulmonaire

### **3.4.Diagnostic des complications :**

- Hémorragie digestive : Un saignement variqueux est suspecté chez tout patient cirrhotique présentant un saignement gastro-intestinal supérieur. Une fois que la stabilité hémodynamique est atteinte, de préférence dans les 6 à 12 premières heures suivant l'admission, une endoscopie digestive haute est réalisée pour confirmer l'origine variqueuse du saignement et traiter en conséquence. La rupture des varices œsophagiennes est considérée comme le responsable de l'épisode de saignement dans les cas suivants : saignement actif, suintement ou jaillissement d'une varice ; signes de saignement récent (mamelon blanc ou caillot) sur la varice ; et la présence de varices sans autre source de saignement explicable.
- L'ascite : augmentation du volume abdominal avec la présence d'une matité déclive à la percussion, mais l'échographie permet de détecter sa présence dès 100ml, et peut être utile pour diriger la ponction lorsque l'ascite est peu abondante ou que l'anatomie du malade n'est pas favorable.
- L'ISLA : Le diagnostic est posé sur le nombre de PNN dans l'ascite, défini par Runyon et al. au-delà de 250/mm<sup>3</sup>
- Le SHR : le diagnostic est posé selon la définition récente de l'International Club d'Ascite (ICA) qui a adopté le concept d'AKI (Acute kidney injury) ou insuffisance rénale aigue, qui a été développé à l'origine pour être utilisé chez des patients en état critique. L'AKI est défini comme une augmentation d'au moins 0,3 mg / dL (26 µmol / L) et / ou  $\geq 50\%$  par rapport à la valeur de départ, dans les 48 h.

Les critères de diagnostic du SHR selon les critères de l'ICA-AKI sont les suivants

- 1) Le diagnostic de la cirrhose et de l'ascite
- 2) Diagnostic d'AKI selon les critères ICA-AKI
- 3) Aucune réponse après 2 jours consécutifs de sevrage diurétique et d'expansion du volume plasmatique avec l'albumine (1 g / kg de poids corporel)
- 4) Absence de choc
- 5) Aucune utilisation actuelle ou récente de médicaments néphrotoxiques (anti-

inflammatoires non stéroïdiens, aminoglycosides, produits de contraste iodés)

- 6) Aucun signe macroscopique de lésion rénale structurelle, défini par l'absence

de protéinurie (> 500 mg / j), l'absence de microhématurie (> 50 globules

rouges par champ à fort grossissement) et les résultats normaux obtenus par

échographie rénale.

- L'encéphalopathie hépatique : On distingue les encéphalopathies minimales (« overt »), diagnostiquée à partir de tests psychométriques, et clinique (« covert »), tel que le suggère l'International Society for the Study of Hepatic Encephalopathy and Nitrogen metabolism (ISHEN). L'encéphalopathie clinique est alors répartie entre quatre stades, de I à IV, selon une échelle, décrite par Conn à West Haven : les stades I et II concernent un défaut d'attention, tandis que les stades III et IV décrivent une somnolence, une stupeur, un coma. En raison d'une frontière difficile à établir entre l'encéphalopathie minimale et le stade I, ces deux stades sont parfois groupés. Enfin, certaines présentations atypiques sont possibles, particulièrement en cas d'encéphalopathie chronique ou de cirrhose anciennes : ataxie cérébelleuse, démence, myélopathie (que la plupart des auteurs distinguent cependant comme une entité distincte).

Classification de West Haven	
<b>Stade I</b>	Finger tremor Ralentissement psycho-moteur Inversion du cycle nyctéméral Asthénie Irritabilité Euphorie ou anxiété Apraxie possible Altération des tests psychométriques Altération des fonctions cognitives (addition)
<b>Stade II</b>	Inversion rythme nyctéméral Léthargie ou apathie DTS minime Amnésie possible Comportement inapproprié Astérisis Possible hyper-réflexie Altération des fonctions cognitives (soustraction)
<b>Stade III</b>	Confusion, somnolence Astérisis inconstant Agressivité DTS GCS > 8 Syndrome extra-pyramidal Babinski positif
<b>Stade IV</b>	Coma (GCS < 8)

Tableau 1 : Classification de West Haven

- Hyponatrémie : dosage de la natrémie
- La thrombose porte : L'examen de première intention est l'échographie-doppler. Sa sensibilité est très bonne en cas de TVP complète mais beaucoup plus faible (50 %) lorsque la thrombose est partielle ou lorsqu'il s'agit d'une thrombose n'atteignant que la veine splénique ou la veine mésentérique supérieure (474, 475). L'échographie-doppler est complétée par une tomodensitométrie (TDM) ou une IRM avec injection de produit de contraste. Ces examens permettent de préciser les arguments en faveur d'une cirrhose ainsi que de ses complications (foie à contours bosselés, dysmorphie hépatique avec atrophie du segment IV, ascite, voies de dérivation porto-systémiques), de confirmer la nature fibrinocruorique du thrombus et de préciser l'extension du thrombus dans les différents vaisseaux splanchniques ainsi que les conséquences ischémiques éventuelles que la thrombose peut avoir sur le tube digestif. Le diagnostic différentiel entre thrombus fibrinocruorique et obstruction portale tumorale est parfois difficile. Les arguments pour une obstruction tumorale sont un élargissement vasculaire et une prise de

contraste endovasculaire à la phase artérielle. L'existence d'un nodule évocateur de carcinome hépatocellulaire à proximité de la thrombose ainsi que l'élévation de l'alpha-fœtoprotéine sérique

- Le carcinome hépatocellulaire : Le diagnostic repose le plus souvent sur les méthodes de diagnostic non invasives qui sont la tomographie multiphase dynamique et l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Le résultat typique pour le CHC dans la TDM améliorée est le rehaussement de la lésion à la phase artérielle suivi de la perte de rehaussement (lavage) dans les phases veineuses portale et tardive. En l'absence des critères radiologiques c'est l'étude histologique de la biopsie de la lésion hépatique qui permet le diagnostic de CHC, avec une attitude diagnostique encore plus pragmatique en utilisant la classification LI-RADS (fig 6, fig 7). La prise en charge selon le BCLC System (fig 8, fig 9)

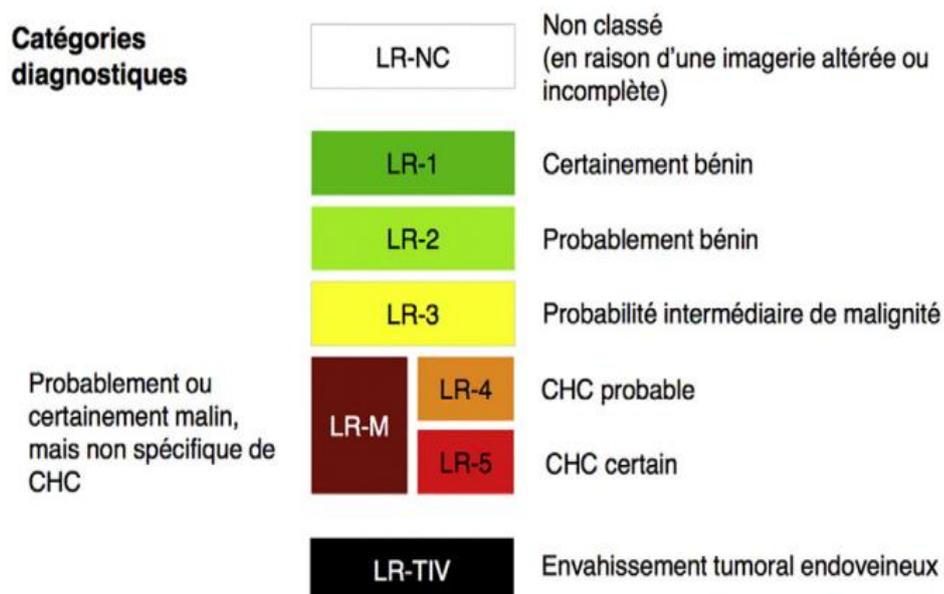


Figure 5 : Classification LI-RADS (AASLD 2018)

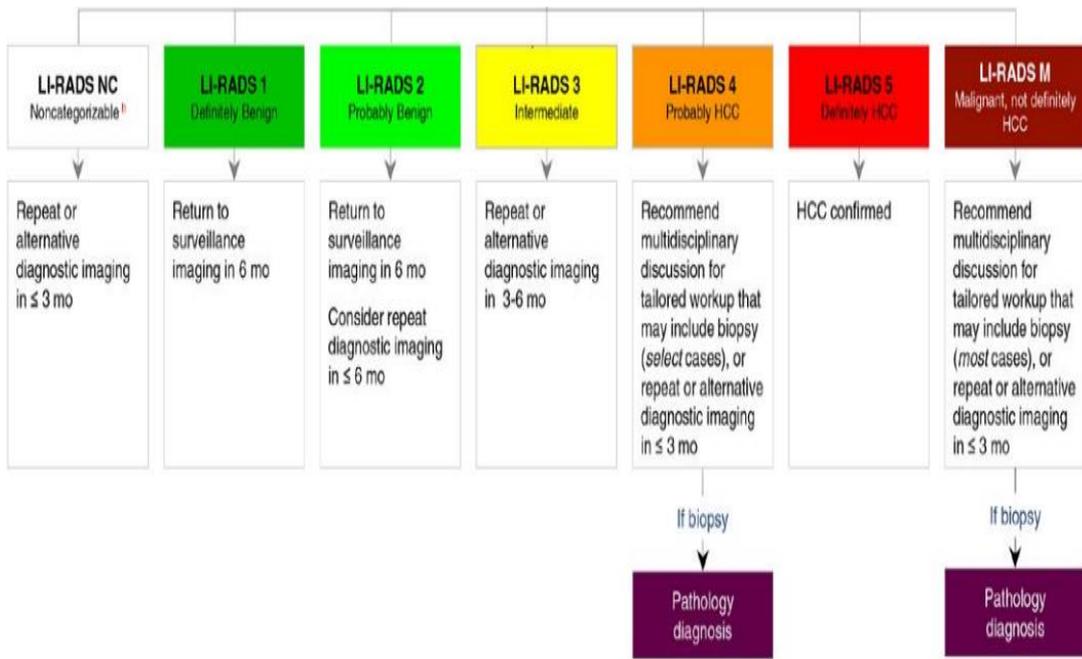


Figure 6 : Conduite pratique avec les différentes catégories LI-RADS (AASLD 2018)

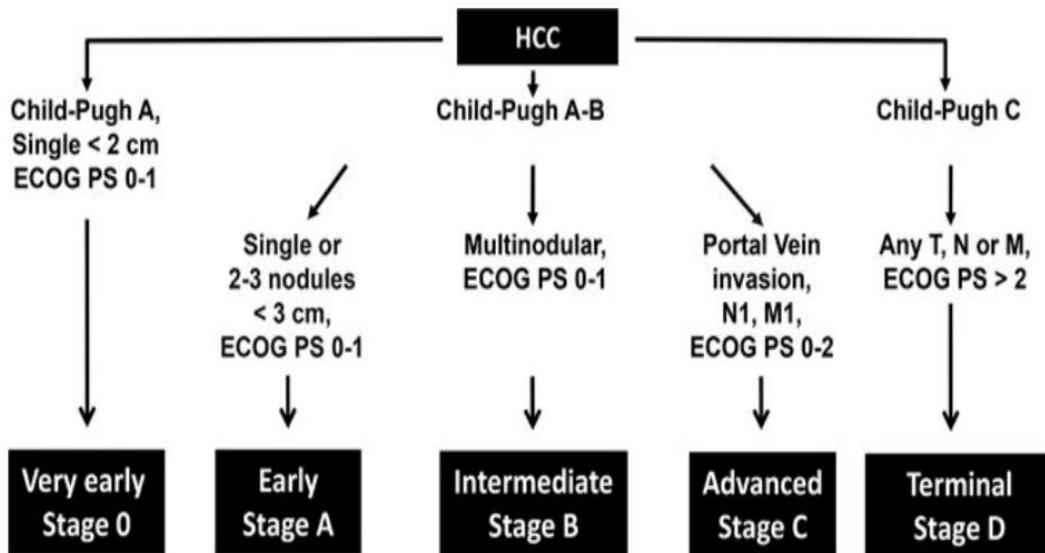


Figure 7 : BCLC staging system (AASLD 2018)

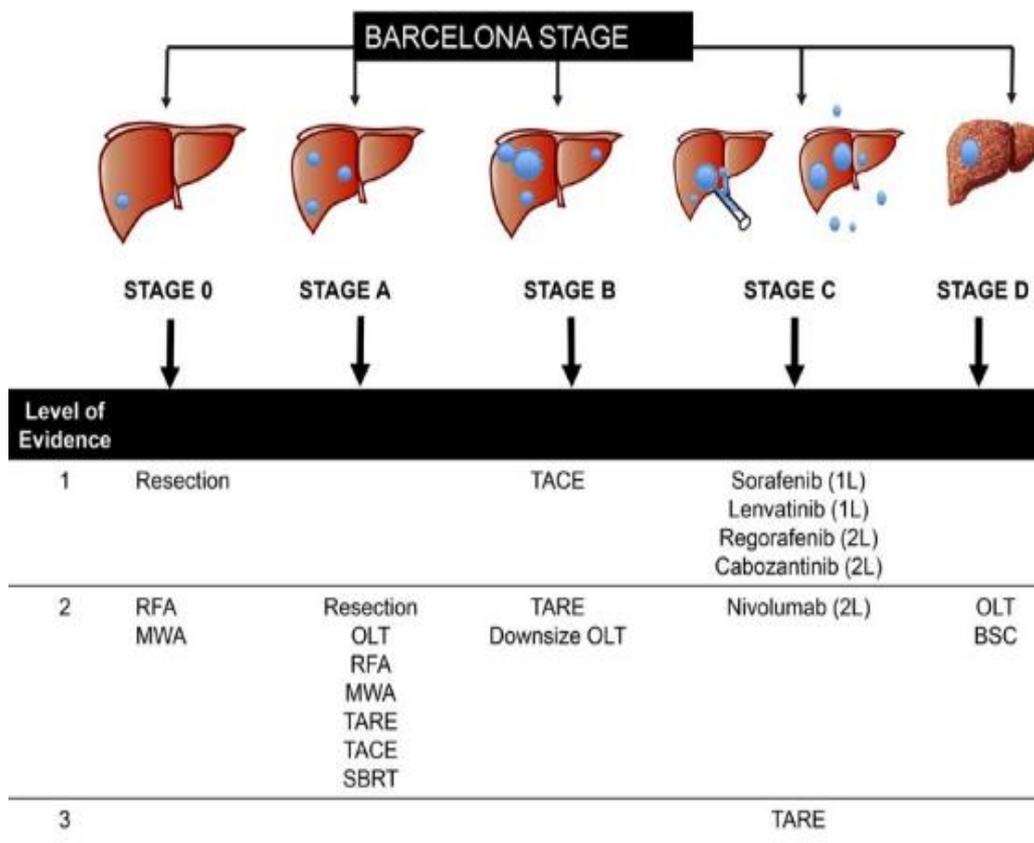


Figure 8 : Recommandations thérapeutiques selon le BCLC System (AASLD 2018)

### 3.5. Facteurs prédictifs de survenue des complications :

- Hémorragie digestive : taille des varices œsophagiennes, siège, signes rouges, l'ascite, la bilirubinémie, l'albuminémie, le taux de prothrombine, le taux des plaquettes, la présence d'un réseau de suppléance en échographie, l'indice de Giannini : ratios Taux de plaquettes / diamètre bipolaire splénique. (Nombre de plaquettes / SBPD), la valeur de l'élastométrie évaluée par Fibroscan
- L'ascite : âge, Child Pugh, hémorragie digestive, CHC, poussée aigue de la maladie causale, la présence d'un réseau de suppléance en échographie,
- L'ISLA : taux de protéines dans le liquide d'ascite, la natrémie, la bilirubinémie, urée, créatininémie, le Child Pugh, la présence d'un SHR, hémorragie digestive, la prise d'IPP
- Le SHR : Child Pugh, la prise d'un traitement bêta bloquant, la présence d'ISLA, la présence de sepsis

- L'encéphalopathie hépatique : Child Pugh, le régime alimentaire hyperprotidique, la constipation, prise de diurétique, prise de sédatifs, épisode infectieux récent, ISLA, hémorragie digestive, la natrémie, l'amaïgnémie, la présence d'un SHR, la présence d'un réseau de suppléance en échographie, la présence d'une reperméabilisation de la veine ombilicale
- La thrombose porte : Child Pugh, étiologie de la cirrhose, la prise d'un traitement bêta bloquant, épisode infectieux récent, le taux des plaquettes
- Le carcinome hépato cellulaire : âge, sexe, tabagisme, alcoolisme, Child pugh, étiologie de la cirrhose, comorbidités, la natrémie

### 3.6. Suivi :

Un suivi régulier a été effectué pour chaque malade inclus. Les patients qui présentaient une décompensation ont été hospitalisés pour prise en charge et évaluation des facteurs ayant précipité sa survenue. Les patients non décompensés ont été vus en consultation et réévalués tous les trois mois :

- Poids (kgs) :
- Température :.....
- Evolution des signes antérieurs
 

Ascite	1 : lame	2 :Moyenne	3 :Abondante
Encéphalopathie	stade (1,2,3,4)		
Syndrome d'HTP			
- Nouveaux signes cliniques à préciser
- Bilan biologique :
 

ALAT	ASAT			
Phosphatases alcalines		GGT		
TP				
Bilirubine totale		Bilirubine Conjuguée		
Albumine				
Ionogramme Sanguin	k+	Na+	CL-	Ca+
Ionogramme Urinaire	k+	Na+	CL-	Ca+
Glycémie				
Créatine	Urée	Acide Urique		
NH3+				
VS	CRP			
Vitamine D				

## NFS

GB

PNN

lymphocyte

GR

HB

VGM

CCMH

Plaquettes

- Liquide d'ascite (0,1)
  - Cytologie
  - Bactériologie
  - Biochimie
- CHILD PUGH (A, B, C) =
- MELD =

#### 4. **Mode de recueil :**

Les variables sont recueillies à l'aide d'un questionnaire pré établi (Annexe 1).

#### 5. **Traitement des données et analyse statistique :**

-La saisie des données et l'analyse statistique ont été réalisées par le logiciel Epi info version7, ainsi que SPSS

- Les variables qualitatives seront présentées sous formes d'effectifs et de fréquences.

- Les variables quantitatives seront présentés par leurs paramètres de position et de dispersion (moyenne, médiane, écart types, extrêmes)

-Le calcul du P-Value par le test de Log-Rank.

- Analyse bi variée utilisant les tests statistiques d'association (qui 2) ou de corrélation et régression (r ou r<sup>2</sup>)

-Le calcul de la survie par le test de **Kaplan-Meier**

### III. Résultats

#### 1. Les caractéristiques générales des patients :

##### 1.1. Age :

La majorité des patients cirrhotique sont âgés de plus de 50 ans, l'âge moyen est de 60 ans +/- 12,4 avec des extrêmes d'âge allant de 26 à 89 ans

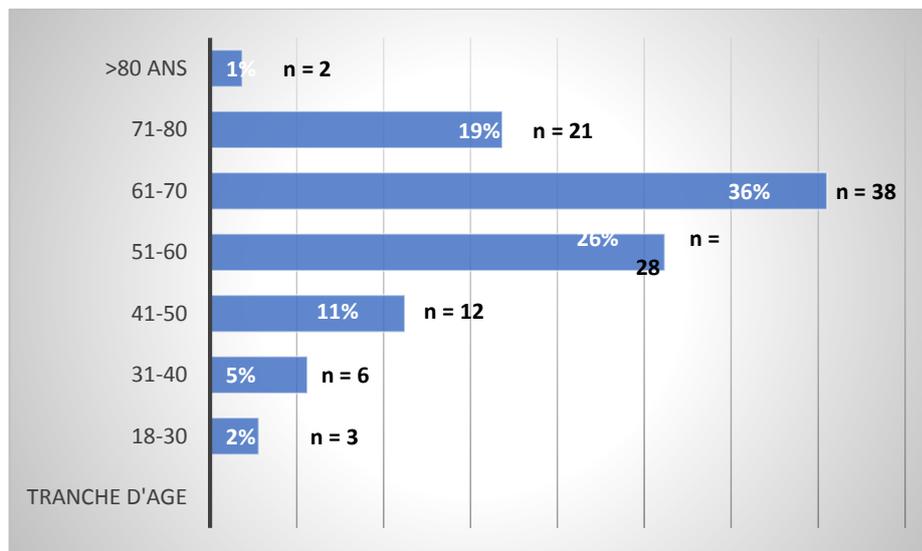


Figure 9 : Répartition des patients cirrhotiques selon l'Age

##### 1.2. Sexe :

La cirrhose atteint les deux sexes de façon égale dans notre population avec un sexe ratio H/F de 0,95

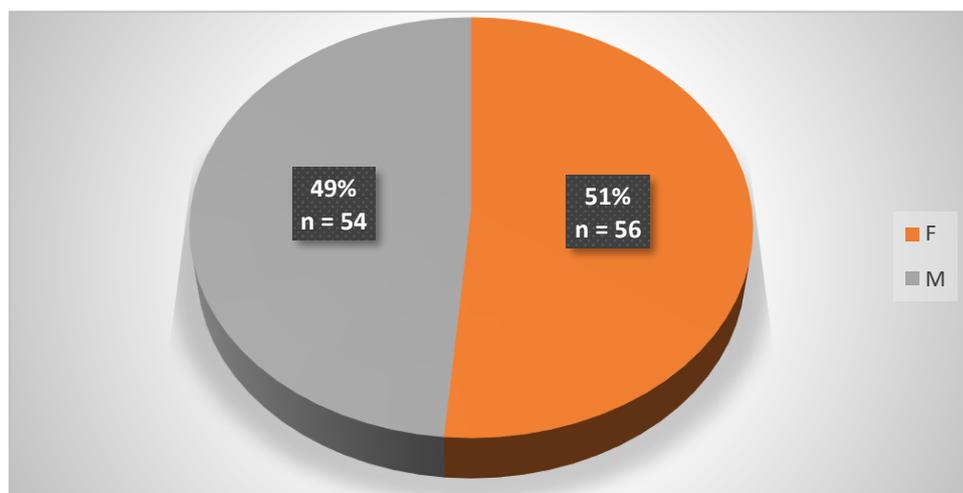


Figure 10 : Répartition des patients cirrhotiques selon le sexe

### 1.3. BMI :

La majorité de nos patients ont un BMI sans ascite normal compris entre 18 et 25, seulement 14 patients (13%) sont en surpoids et 6 patients (5%) ont une obésité grade 1

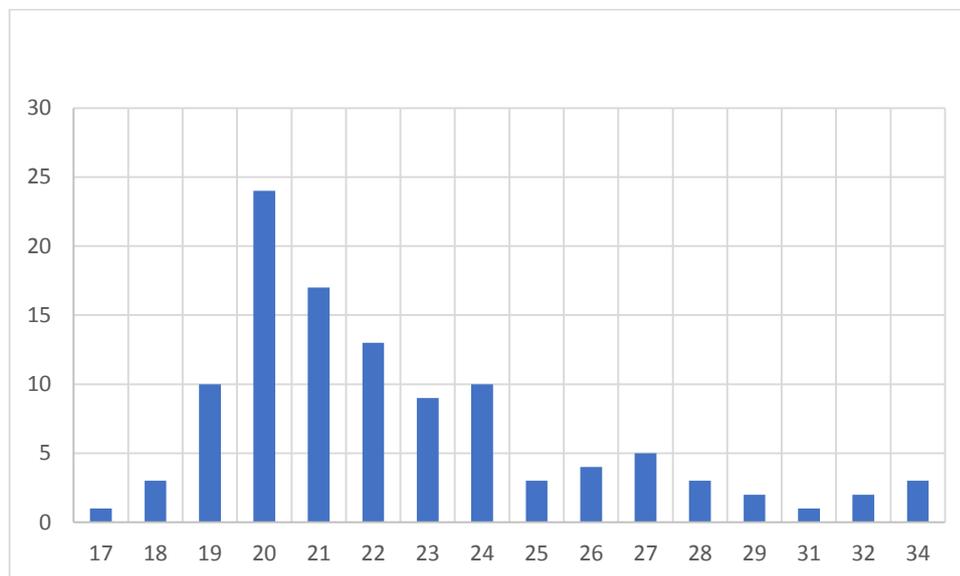


Figure 11 : Répartition des patients cirrhotiques selon le BMI

### 1.4. Comorbidités :

Les comorbidités les plus retrouvés chez nos patients sont le diabète (16% des patients) et les dysthyroïdies (12% des patients)

Comorbidités	effectif	Fréquence
Diabète	18	16%
Dysthyroïdie	13	12%
HTA	9	8%
IDM	1	0.9%
Valvulopathie	1	0.9%

Tableau 2 : Comorbidités retrouvées chez les patients cirrhotiques

### 1.5. Etiologie de la cirrhose :

Les étiologies chez nos patients sont dominées par les hépatites virales C et B qui sont retrouvés respectivement comme cause de cirrhose dans 29% et 12 % des cas, suivi par la NASH (10%), mais toutes les autres causes de cirrhose peuvent être retrouvées (Médicamenteuse, alcoolique, hémochromatose, HAI, CBP, CSP, Budd Chiari, granulomatose « sarcoïdose »)

A noter que 18% de nos malades ont une cirrhose cryptogénétique malgré une enquête étiologique exhaustive

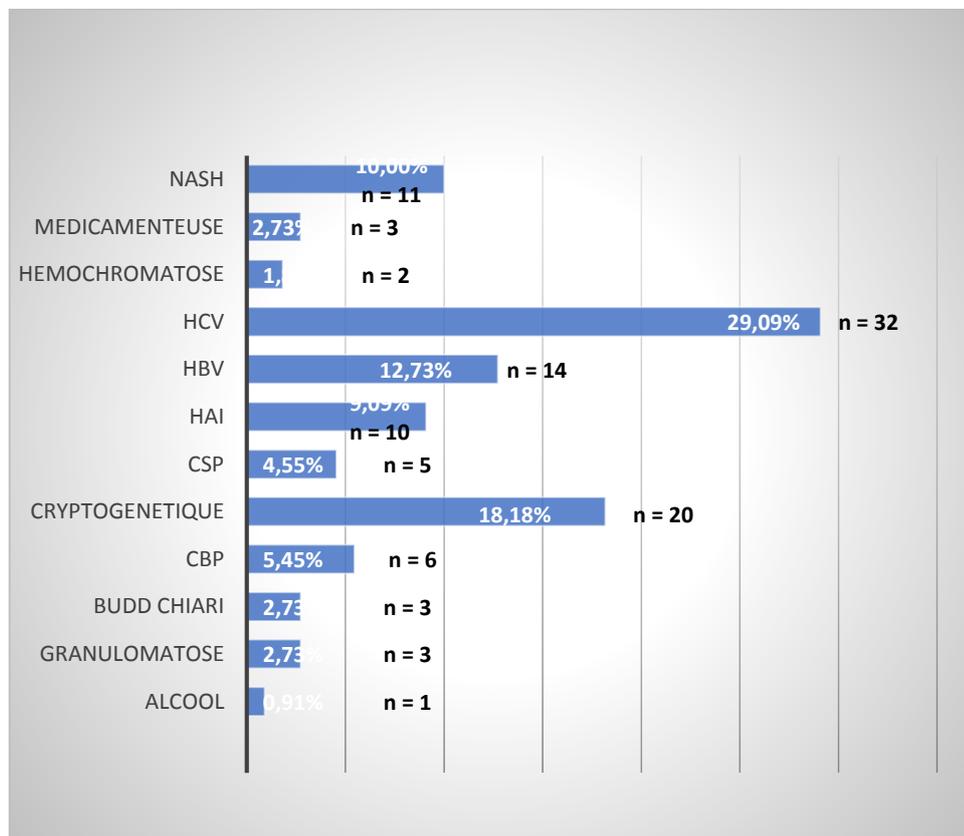


Figure 12 : Répartition des patients cirrhotiques selon l'étiologie

### **1.6.Circonstances du diagnostic**

La cirrhose est souvent découverte à l'occasion d'une première décompensation, 29% à l'occasion d'une décompensation ascitique et 19% pour une décompensation hémorragique.

Le suivi régulier des patients atteints d'hépatite virale B et C a permis de diagnostiquer une cirrhose dans environs 26% des cas.

Plus rarement, la cirrhose est diagnostiquée lors de l'exploration de symptômes cliniques non spécifiques (Ictère, douleur) ou d'une perturbation du bilan hépatique

Circonstances du diagnostic	Effectif	Fréquence
Suivi des hépatites B et C	37	34%
Décompensation de la cirrhose	28	25%
Perturbation du bilan hépatique	11	10%
Ictère	12	11%
Asthénie	5	4%
Découverte fortuite	17	16%
<b>TOTAL</b>	<b>110</b>	<b>100%</b>

Tableau 3 : Répartition des patients cirrhotiques selon les circonstances diagnostiques

### **1.7.Signes cliniques à l'inclusion :**

Les signes retrouvés à l'examen clinique initial sont ceux liés à l'hypertension portale (SPM dans 70% des cas, CVC dans 35% des cas) et ceux liés à une insuffisance hépatocellulaire (Ictère dans 32%, angiomes stellaires 5% et érythrose palmaire 7%)

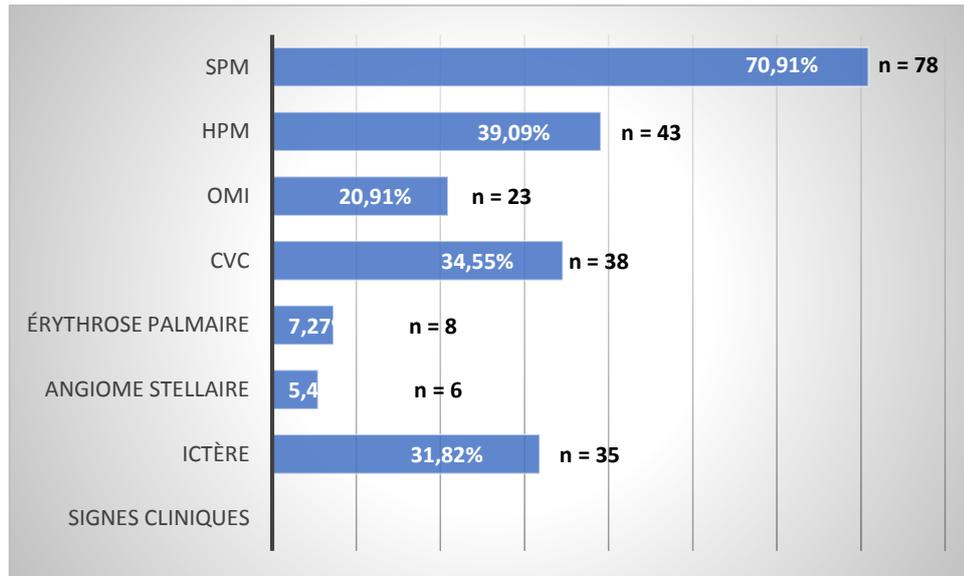


Figure 13 : Répartition des patients cirrhotiques selon les signes cliniques à d'inclusion

## 1.8. Bilan biologique :

### 1.8.1. La formule numération sanguine FNS

#### 1.8.1.1. Hémoglobine :

L'anémie est retrouvée chez plus de la moitié des patients (62% des patients)

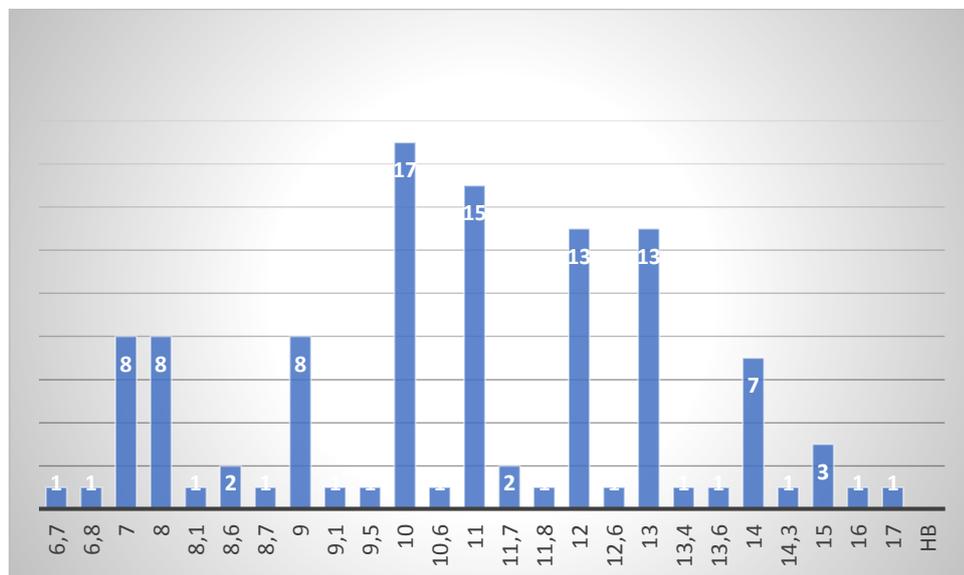


Figure 14 : Répartition des patients cirrhotiques selon le taux d'hémoglobine

### 1.8.1.2. Globules blancs :

La leucopénie n'est retrouvée que chez  $\frac{1}{4}$  des patients (26 patients)

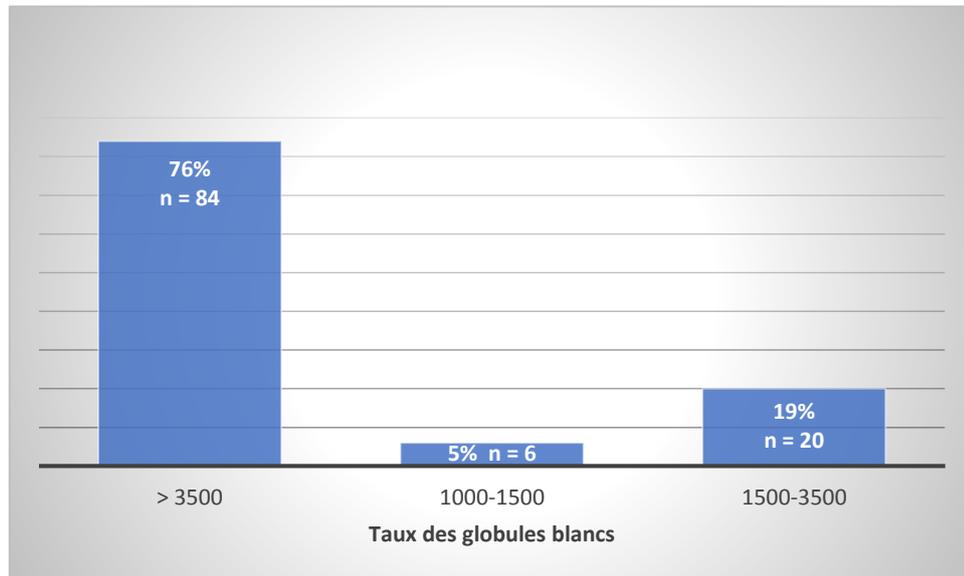


Figure 15 : Répartition des patients cirrhotiques selon le taux des globules blancs

### 1.8.1.3. Plaquettes :

Chez la majorité des patients, le taux de plaquettes est bas inférieur à 150 000, Seulement 20% de nos patients ont un taux de plaquettes normal

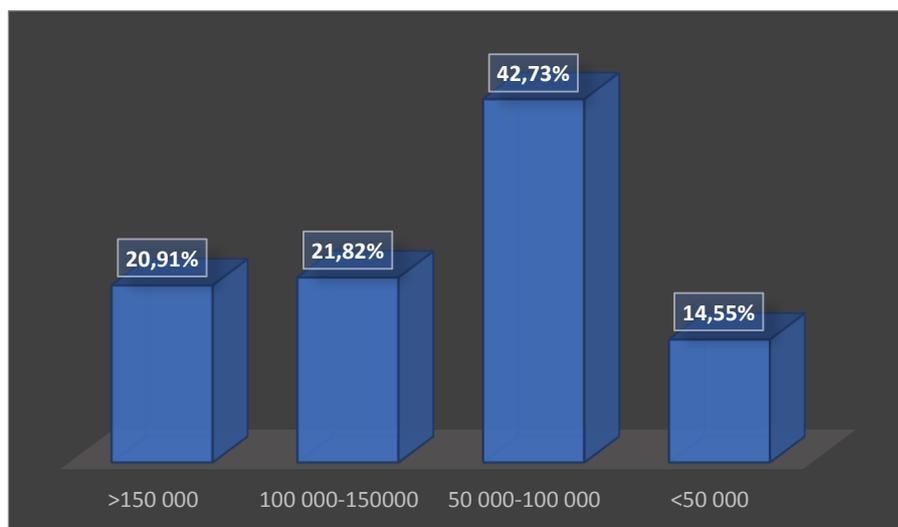


Figure 16 : Répartition des patients cirrhotiques selon le taux des plaquettes

### 1.8.1.4 Hypersplénisme :

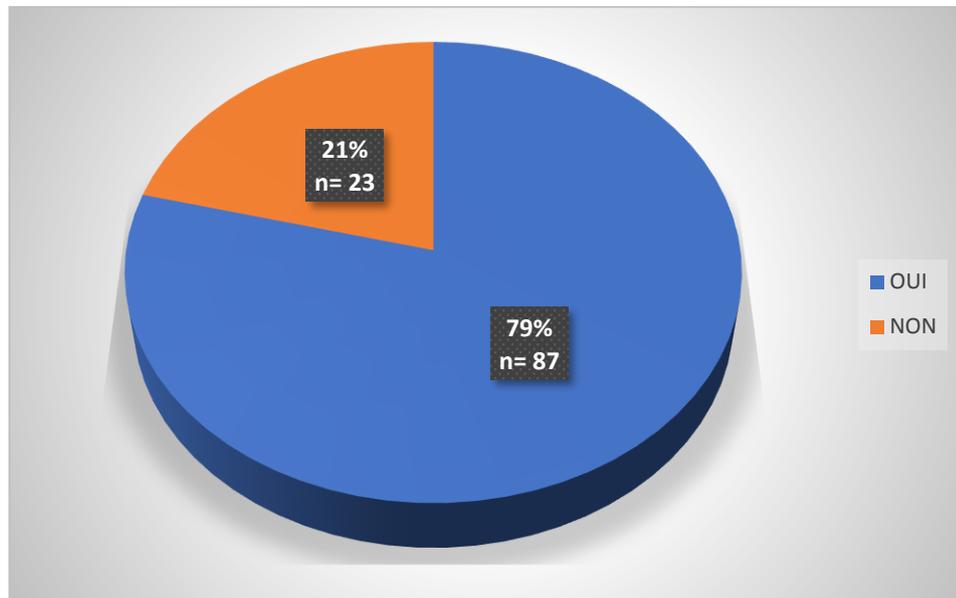


Figure 17 : Répartition des patients cirrhotiques selon la présence d'hypersplénisme

## 1.8.2. Le bilan hépatique :

### 1.8.2.1. Syndrome de cytolyse :

Une cytolyse est retrouvée chez presque la moitié de non patients, l'autre moitié présente des transaminases normales.

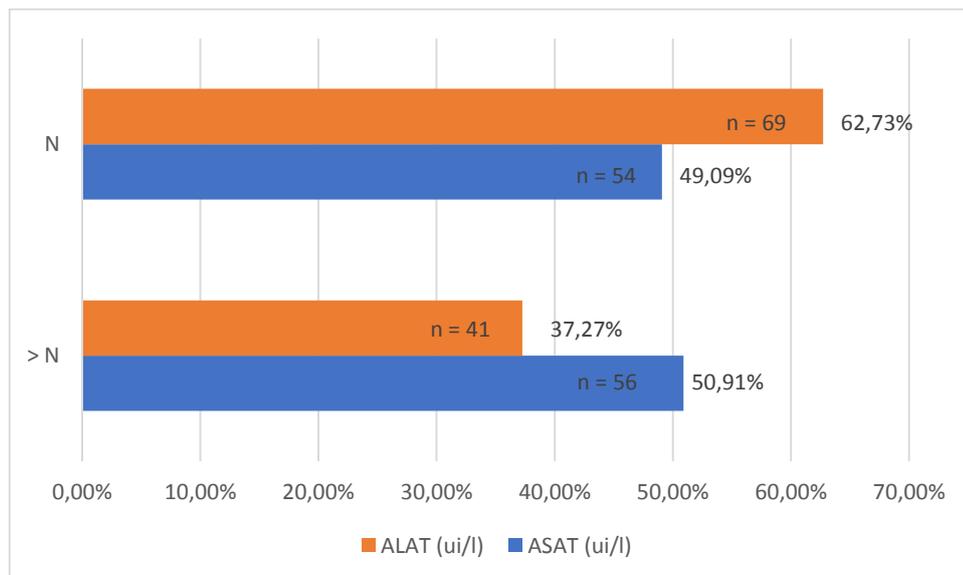


Figure 18 : Répartition des patients cirrhotiques selon le taux des transaminases

### 1.8.2.2. Syndrome de cholestase :

Le syndrome de cholestase n'est présent que chez 1/10 des patients

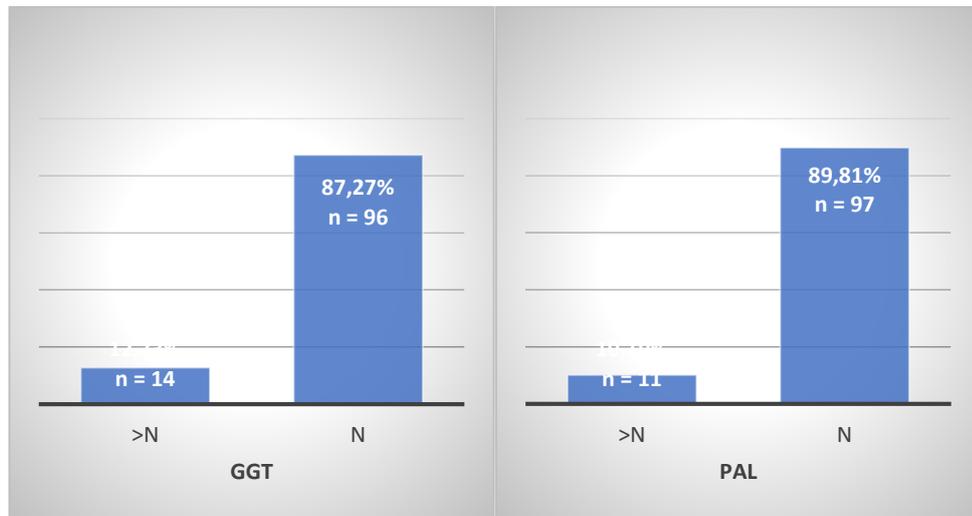


Figure 19 : Répartition des patients cirrhotiques selon la présence d'un sd de cholestase

### 1.8.2.3. Syndrome d'insuffisance hépatocellulaire :

#### 1.8.2.3.1. TP :

Une partie de nos patients (36%) ne présente pas d'insuffisance hépatocellulaire avec un TP correcte >70%.

Dans près de la moitié de nos patients, une insuffisance hépatocellulaire est retrouvée avec un TP diminué de façon modéré (> 50 %)

Les autres patients ont une insuffisance hépatocellulaire plus prononcés avec un TP < 50 %

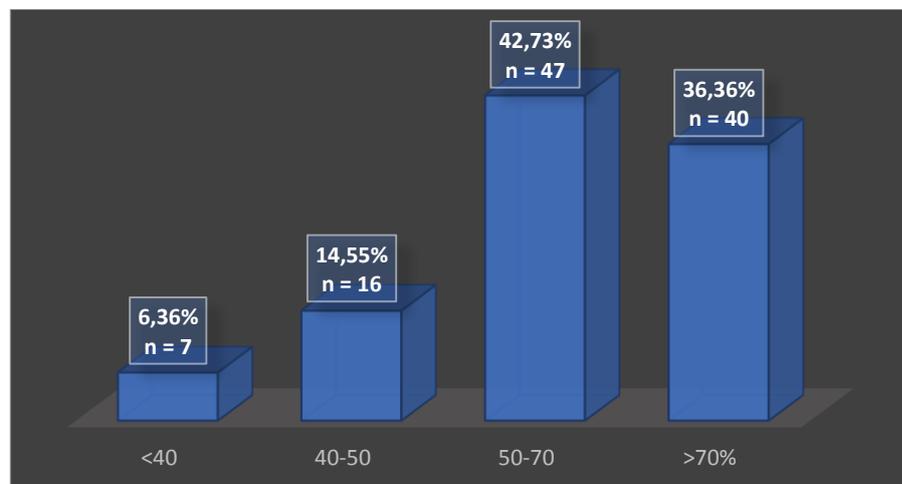


Figure 20 : Répartition des patients cirrhotiques selon la valeur du TP

### 1.8.2.3.2. Albumine :

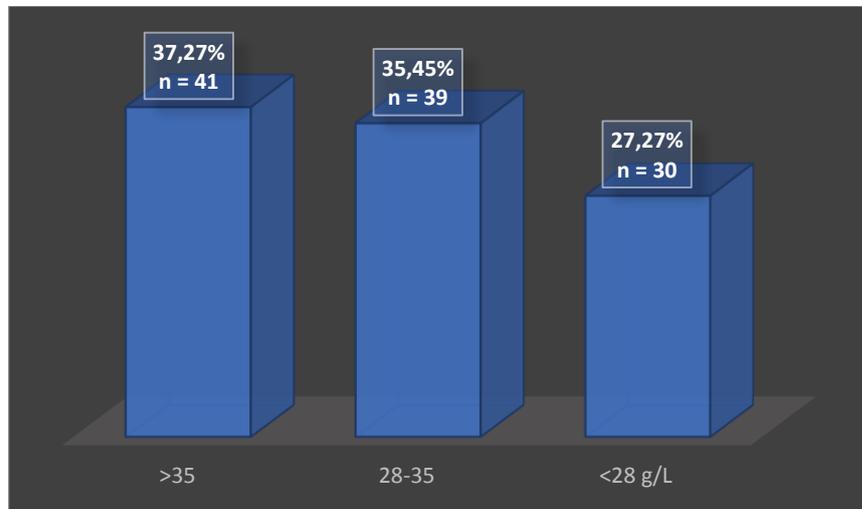


Figure 21 : Répartition des patients cirrhotiques selon le taux d'Albumine

### 1.8.2.3.3. Bilirubine :

La majorité de nos patients ont un taux de bilirubine bas qui ne dépasse pas 35.

Un faible pourcentage de malade présente une Bilirubine entre 35 et 50 et plus rarement le taux de bilirubine est supérieur à 50

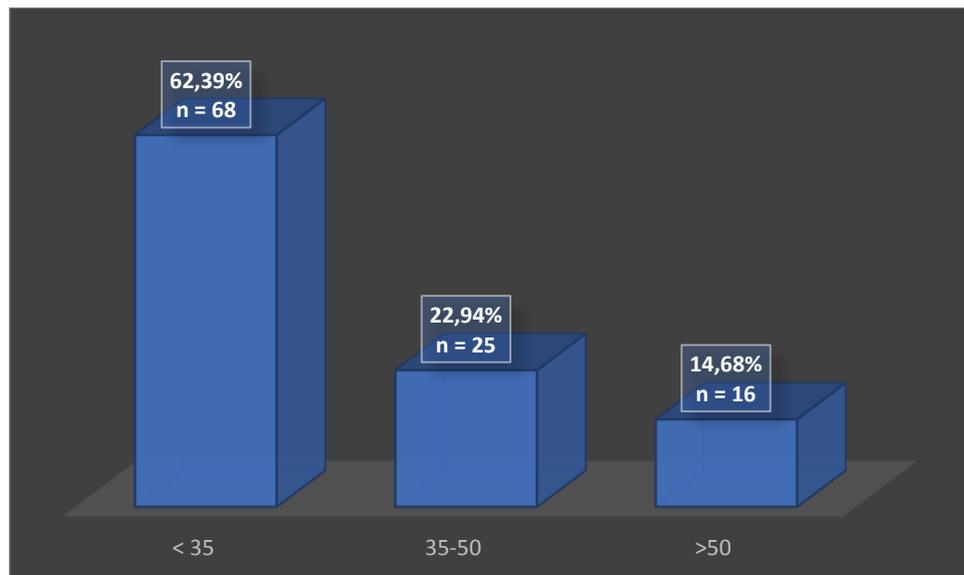


Figure 22 : Répartition des patients cirrhotiques selon le taux de bilirubine totale

## 1.9. Endoscopie :

### 1.9.1. VO

La majorité de nos patients (78%) présente un syndrome d'HTP endoscopique type VO, avec une prédominance des grosses varices (VO 2 puis VO3 chez 41% et 24% de nos malades respectivement)

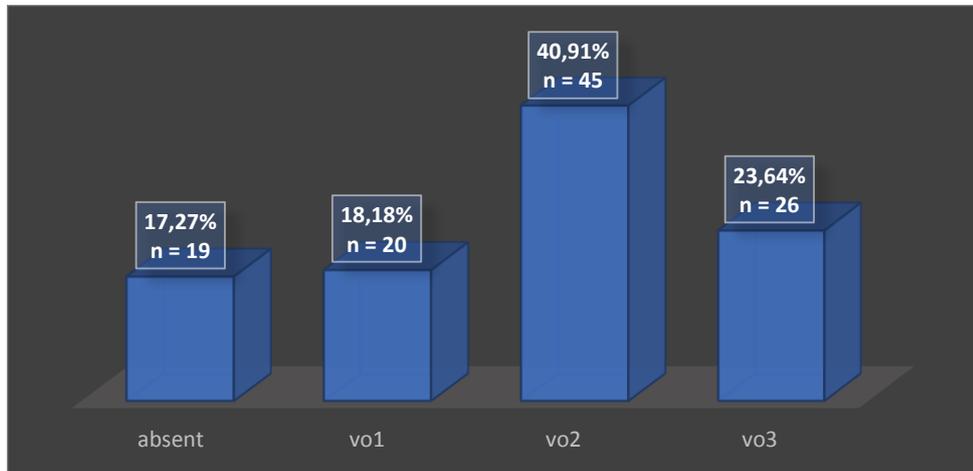


Figure 23 : Répartition des patients cirrhotiques selon la taille des VO

### 1.9.2. GOV

Les GOV sont rarement présents chez nos patients avec seulement 10% pour les GOV1 et 8% pour les GOV2

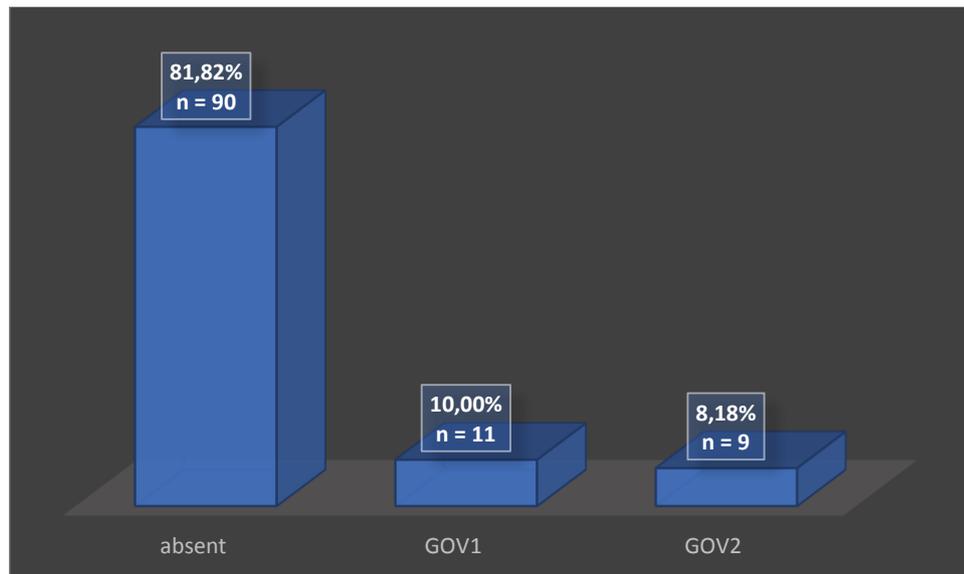


Figure 24 : Répartition des patients cirrhotiques selon la présence et le type des GOV

### 1.9.3. IGV

Les IGV sont aussi rarement retrouvés chez nos patients, seulement 7% de nos malades ont des IGV

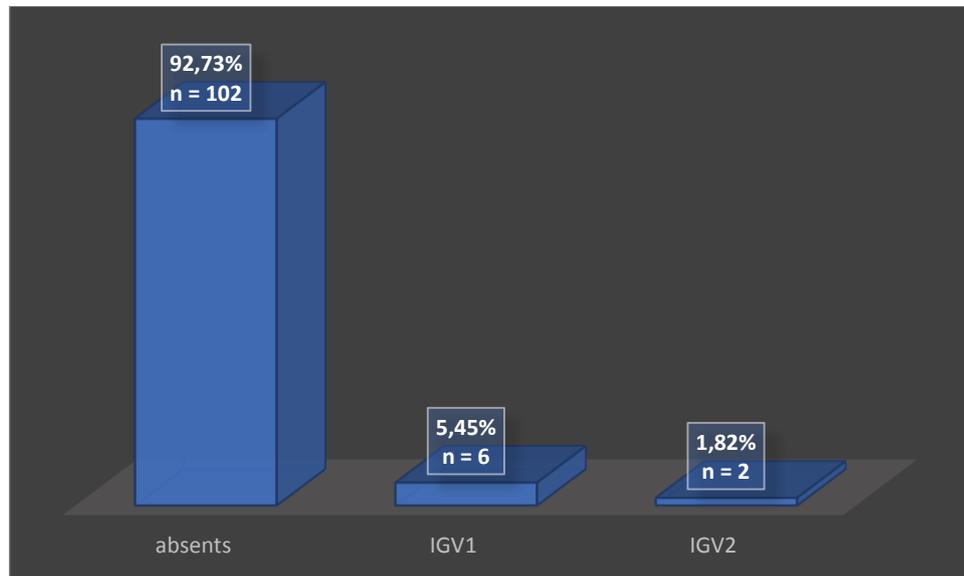


Figure 25 : Répartition des patients cirrhotiques selon la présence d'IGV

### 1.9.4. GHTP

La proportion de nos malades cirrhotiques présentant une GHTP n'est pas négligeable (35%). Cette GHTP est souvent minime (30 % de nos patients)

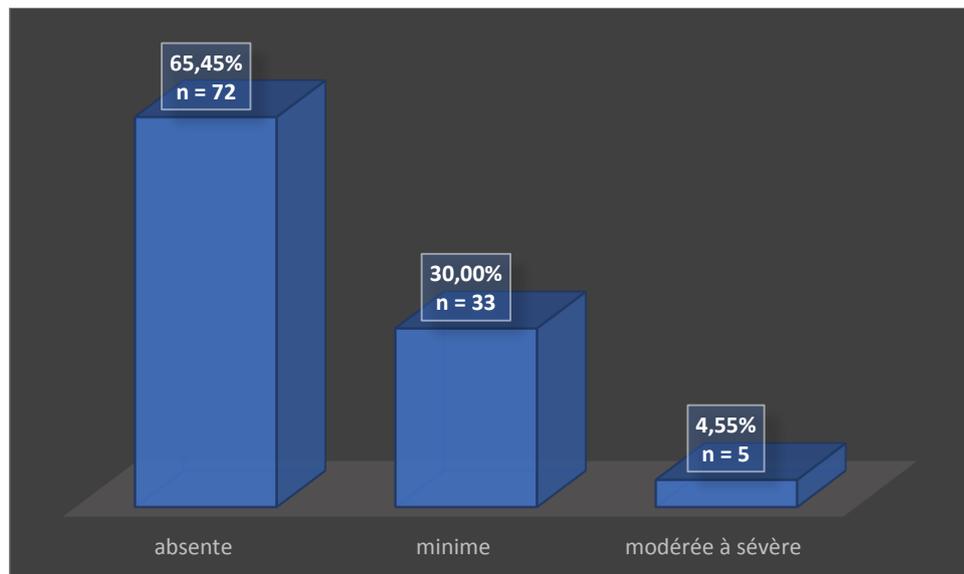


Figure 26 : Répartition des patients cirrhotiques selon la présence de GHTP

### 1.9.5. Signes rouges :

Un quart de nos patients seulement présente des signes rouges de pré-rupture en endoscopie

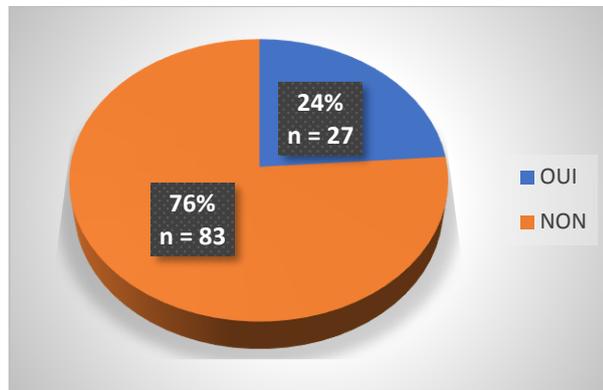


Figure 27 : Répartition des patients cirrhotiques selon la présence de signes rouges

### 1.9.6. Présence de VO et leurs tailles en fonction du taux des plaquettes :

Il existe une corrélation étroite entre le taux de plaquettes et la possibilité de trouver des varices œsophagiennes ainsi que leurs taille, plus le taux de plaquettes diminue, plus le risque de trouver des Varices œsophagienne augmente

Dans notre analyse, on note la présence de VO chez 100% des patients ayant un taux de plaquette inférieure a 50000 et qui sont majoritairement de grosse varices (VO2 43%, VO3 50 %) ( P= 0,0002 , X2=32,3282 )

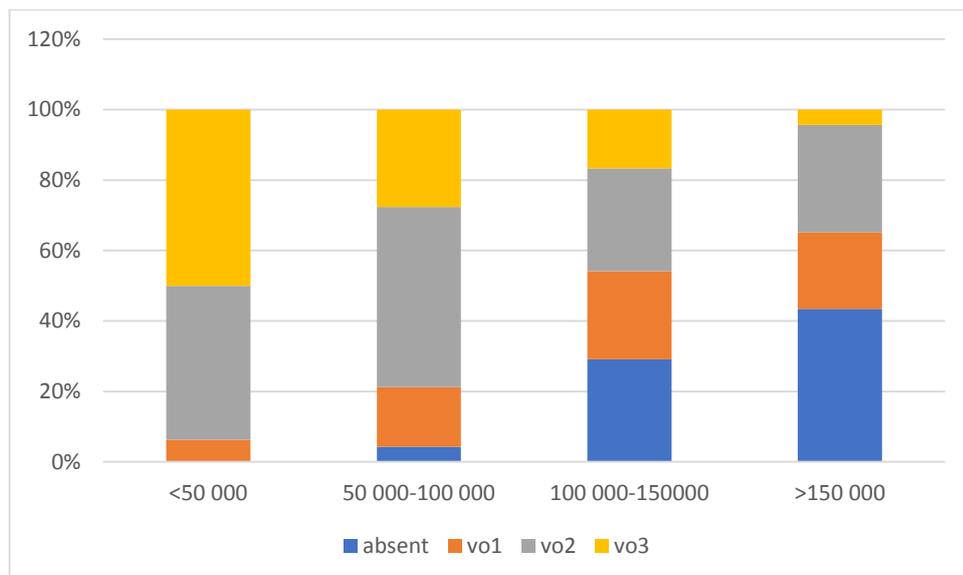


Figure 28 : Relation entre le taux de plaquettes et la probabilité de trouver des varices et de leurs tailles

## 1.10. Echographie abdomino-pelvienne :

### 1.10.1. Taille du foie :

La moitié de nos patients cirrhotique présente un foie de taille normale a l'échographie.

Chez les autres patients, un foie hypertrophique (39%) est plus souvent trouvé qu'un foie atrophique (14%)

Taille du foie	Effectif	Pourcentage
Normal	52	47%
Hypertrophique	43	39%
Atrophique	15	14%
<b>TOTAL</b>	<b>110</b>	<b>100%</b>

Tableau 4 : Répartition des patients cirrhotiques selon la taille du foie a l'échographie

### 1.10.2. Réseau de suppléance :

Le réseau de suppléance est retrouvé à l'échographie chez 65% de nos malades cirrhotiques

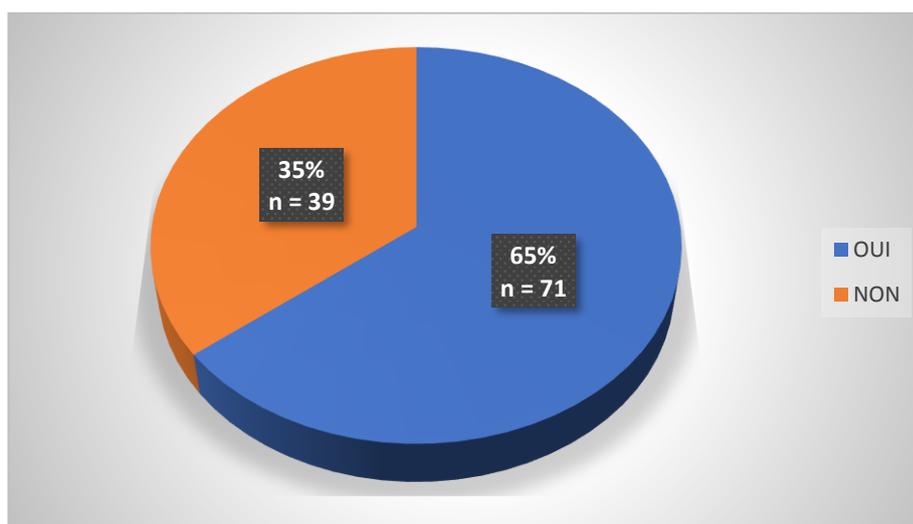


Figure 29 : Répartition des patients cirrhotiques selon la présence d'un réseau de suppléance a l'échographie

### 1.10.3. Taille de la rate :

La plupart de nos malades ont une SPM supérieure à 15 cm

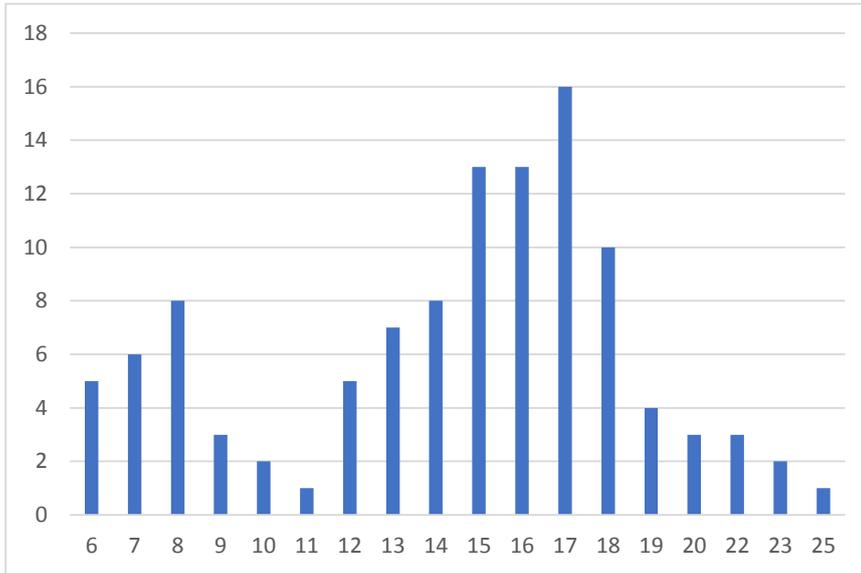


Figure 30 : Répartition des patients cirrhotiques selon la taille de la rate

## 1.11. Méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique

### 1.11.1. ASAT/ALAT

L'immense majorité de nos malades ont un rapport ASAT/ALAT > 1

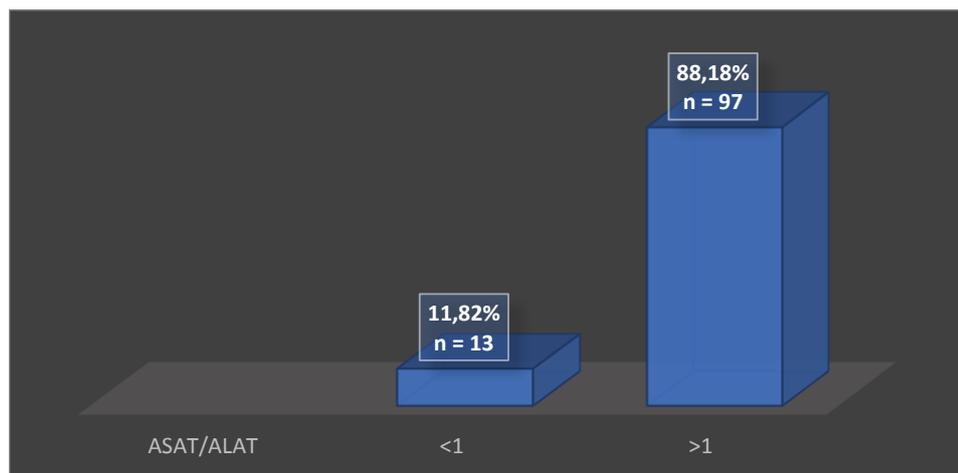


Figure 31 : Répartition des patients cirrhotiques selon le rapport ASAT / ALAT

### 1.11.2. APRI

La moyenne de l'APRI calculée chez nos patients est de 1,7709 +/- DS 1,7167 Avec des extrêmes allant de 0,002 à 12,027 et un APRI médian de 1,277

### 1.11.3. FIB-4

La moyenne du FIB-4 calculé chez nos patients est de 6.6788 +/- DS 5.0525 Avec des extrêmes allant de 0,17 à 25,47 et un FIB-4 médian de 5,3095

### 1.11.4. Elastométrie :

L'élastométrie (Fibroscan) n'a été réalisé que chez 21% de nos patients.

La moyenne de l'élasticité calculée chez nos patients est de 17,8891 +/- DS 0,183 avec des extrêmes allant de 9,2 à 47 ,3 KPa et une élasticité médiane de 16,3 KPa.

La majorité de nos patients (61%) ont une élasticité comprise entre 10 et 20 KPa

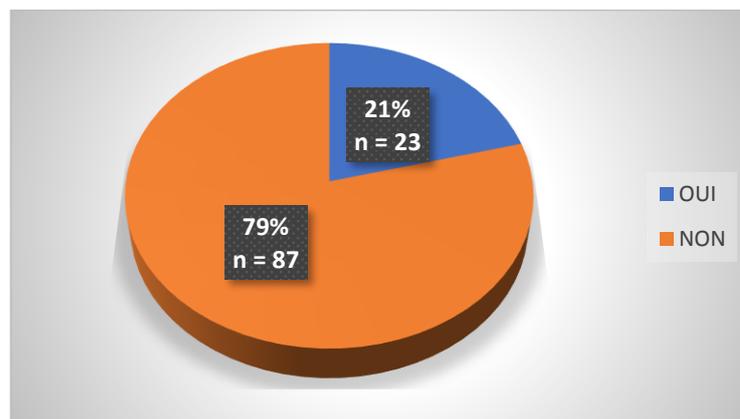


Figure 32 : Taux de réalisation du fibroscan

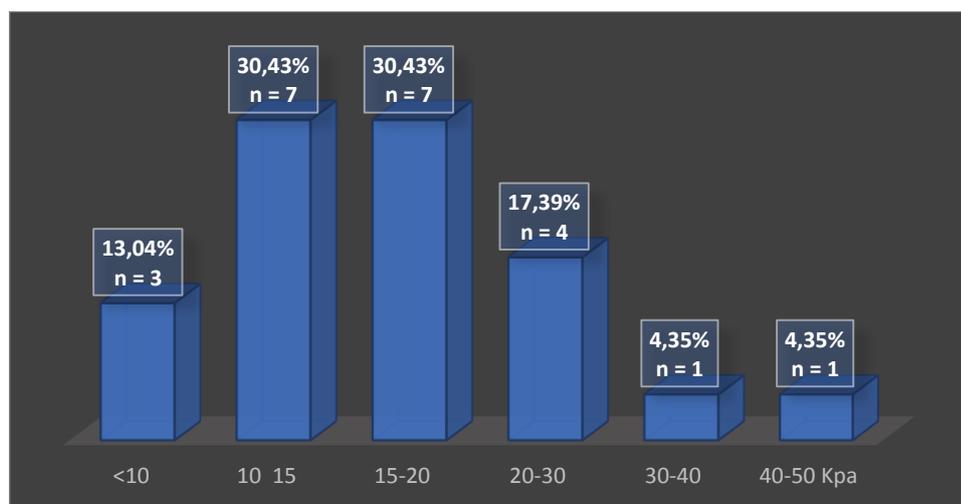


Figure 33 : Répartition des patients cirrhotiques selon les résultats du fibroscan

## 1.12. Scores de sévérité

### 1.12.1. Child Pugh :

Une grande proportion de nos malades présente une cirrhose classée CHILD A ou B

Une minorité présente un CHILD PUGH C (20%)

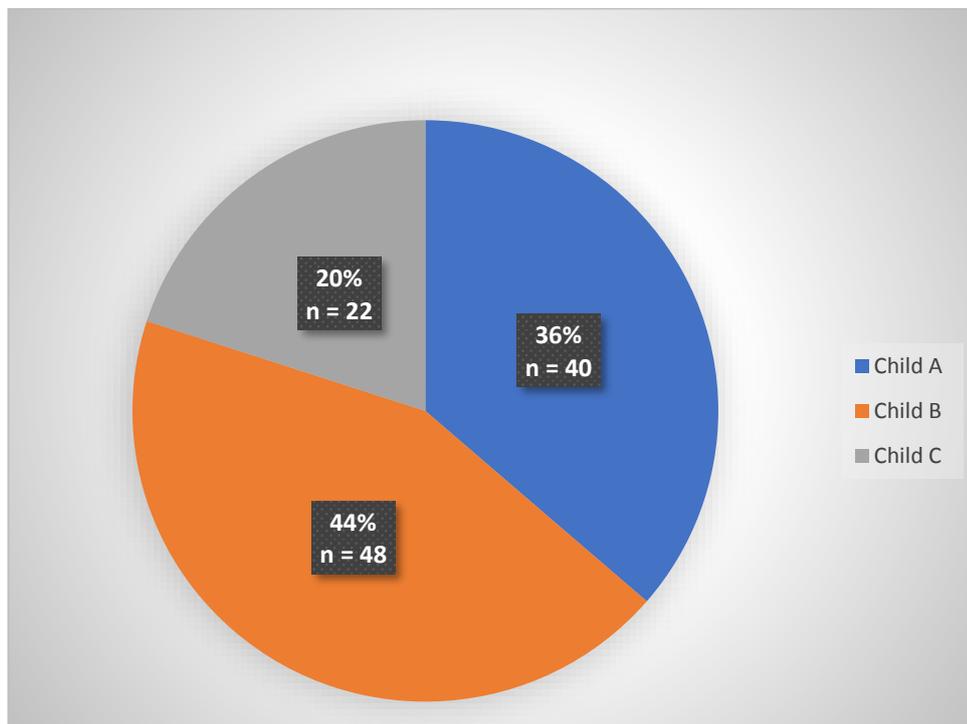
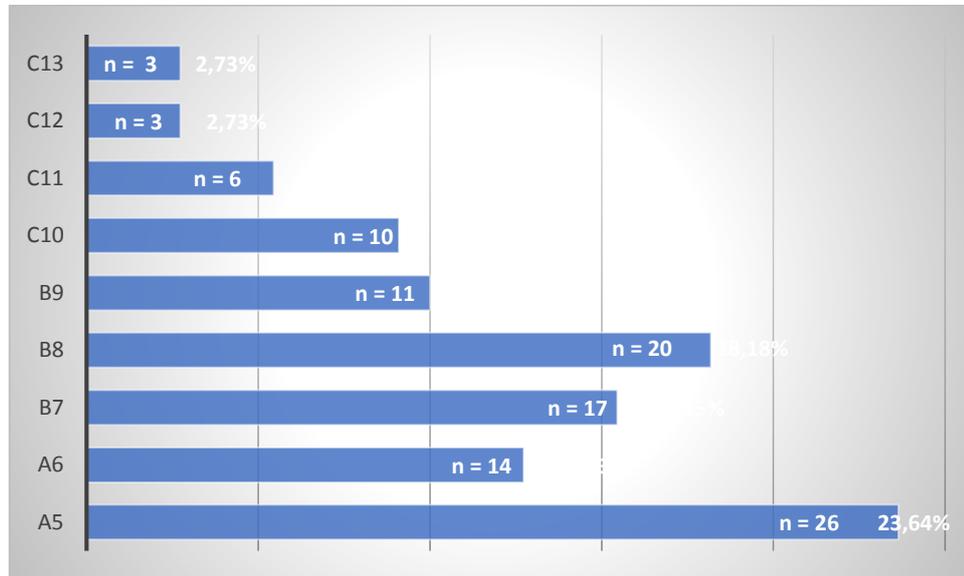


Figure 34a/b : Répartition des patients cirrhotiques selon le score CHILD PUGH

### 1.12.2. MELD :

La moyenne du MELD calculé chez nos patients est de 15,9818 +/- DS 9,0533 avec des extrêmes allant de 6 à 61 et un MELD médian de 13

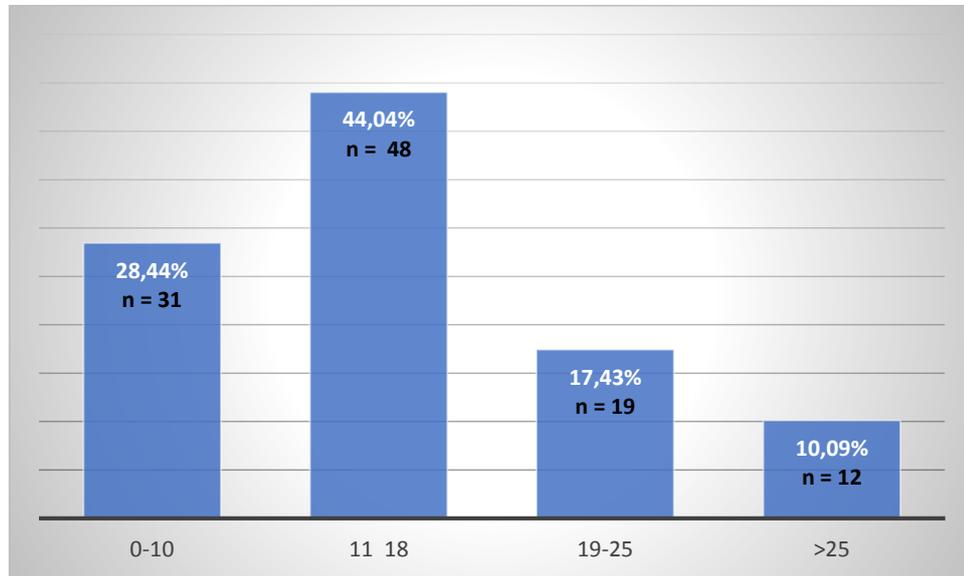
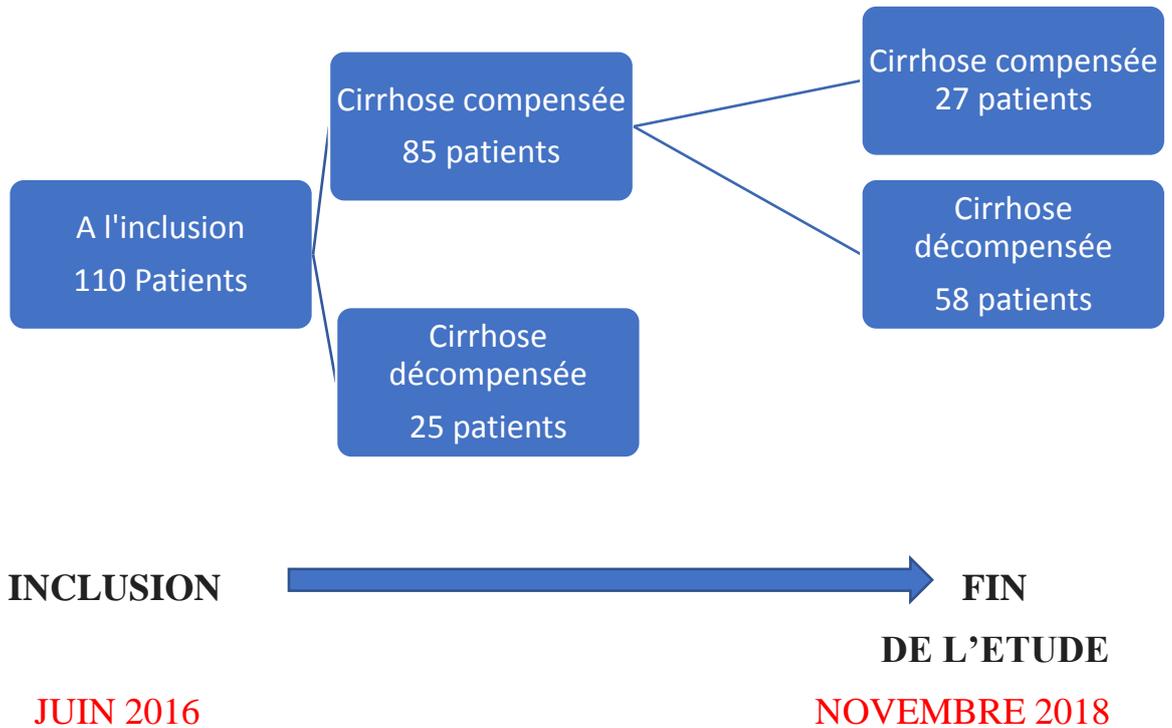


Figure 35 : Répartition des patients cirrhotiques selon le MELD

## 2. Complications de la cirrhose :

### 2.1. Prévalence des cirrhoses décompensées au moment de l'inclusion et après le suivi



Au moment de l'inclusion, 23% de nos malades avaient déjà présenté une décompensation de la cirrhose

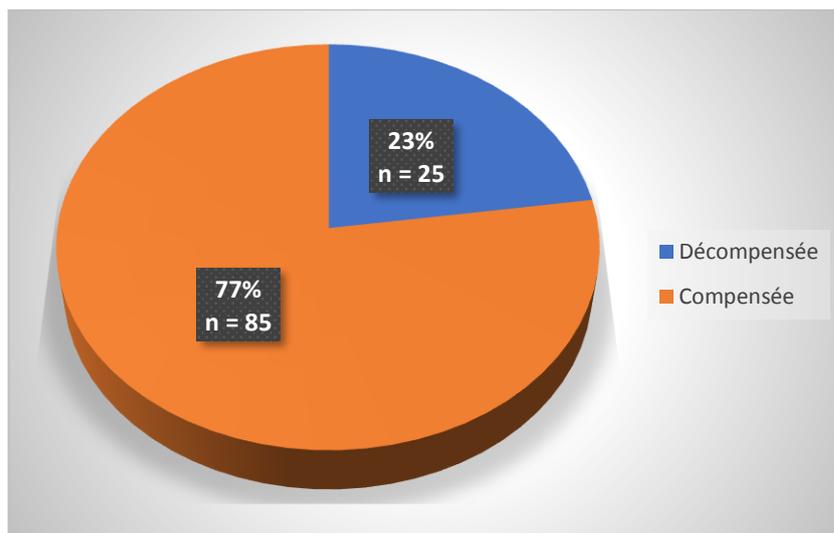


Figure 36 : Répartition des patients cirrhotiques selon le taux de décompensation de la cirrhose au moment de l'inclusion

Lors du suivi, 68% des patients qui avaient une cirrhose compensée ont présenté une ou plusieurs décompensations pour atteindre une prévalence globale de 75% de cirrhose décompensée à la fin de l'étude.

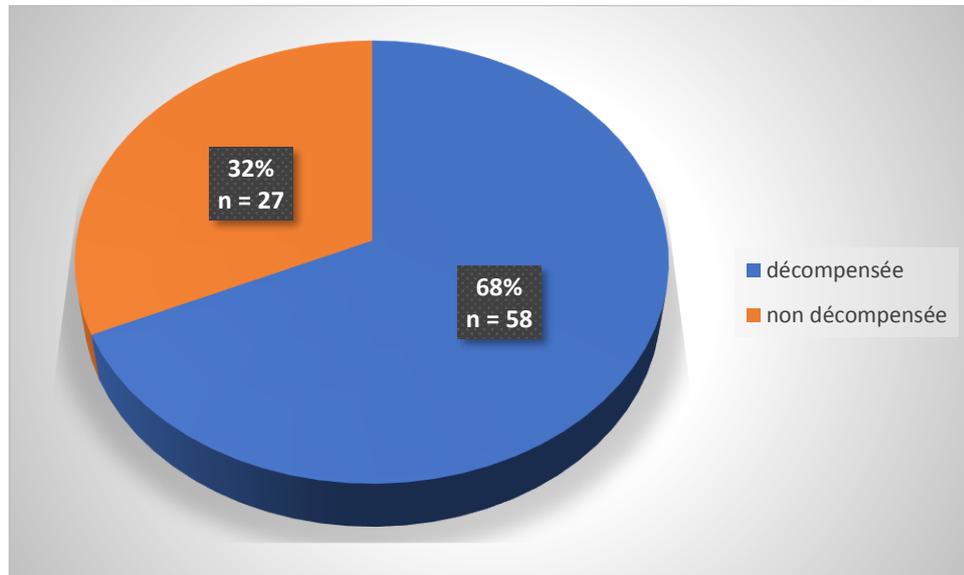


Figure 37 : Répartition des patients avec cirrhose non décompensée à l'inclusion selon le taux de décompensation de la cirrhose à la fin de l'étude

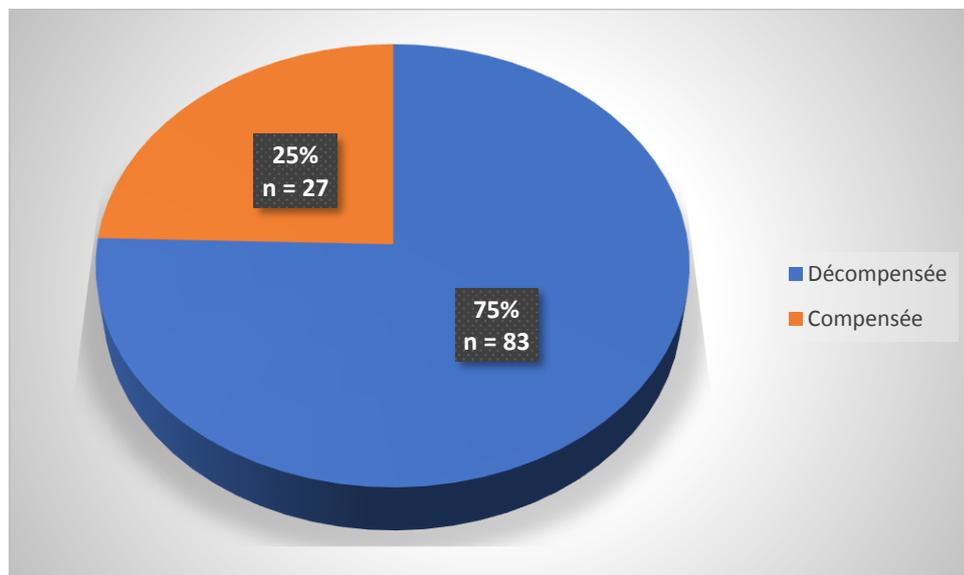


Figure 38 : Répartition des patients cirrhotiques selon le taux de décompensation de la cirrhose à la fin de l'étude

## 2.2. Cirrhose compensée ou décompensée selon le Child :

Chez nos malades, plus le score de Child Pugh est élevé, plus la proportion des malades en décompensation augmente.  $P=0,00018$   $X^2 = 36,765$

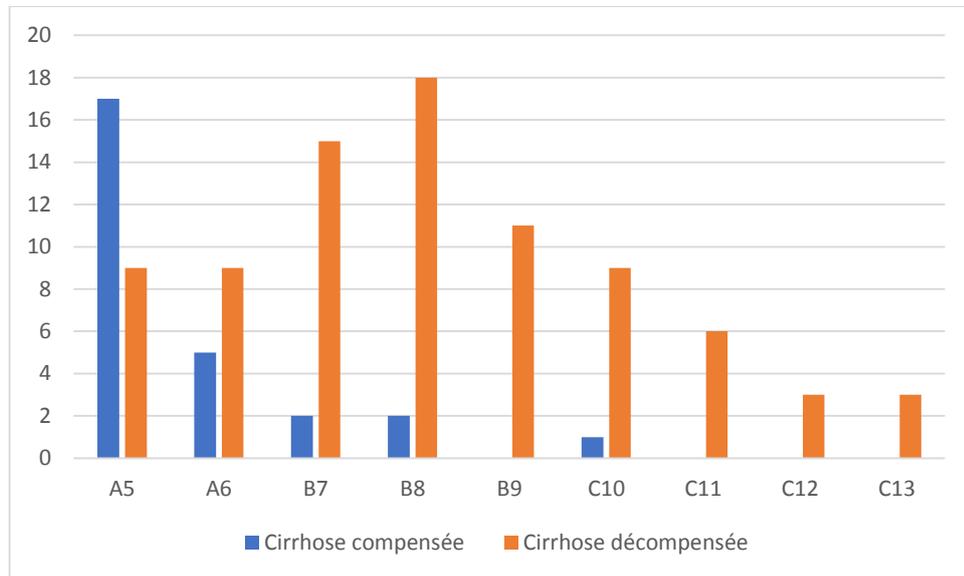


Figure 39 : Relation entre le score de Child Pugh et la présence d'une décompensation de la cirrhose

## 2.3. Taux de décompensation selon la taille du foie :

Chez nos patients, la taille du foie ne représente pas un facteur déterminant dans la survenue d'une décompensation.  $P=0.0438$   $X^2 = 6.2554$

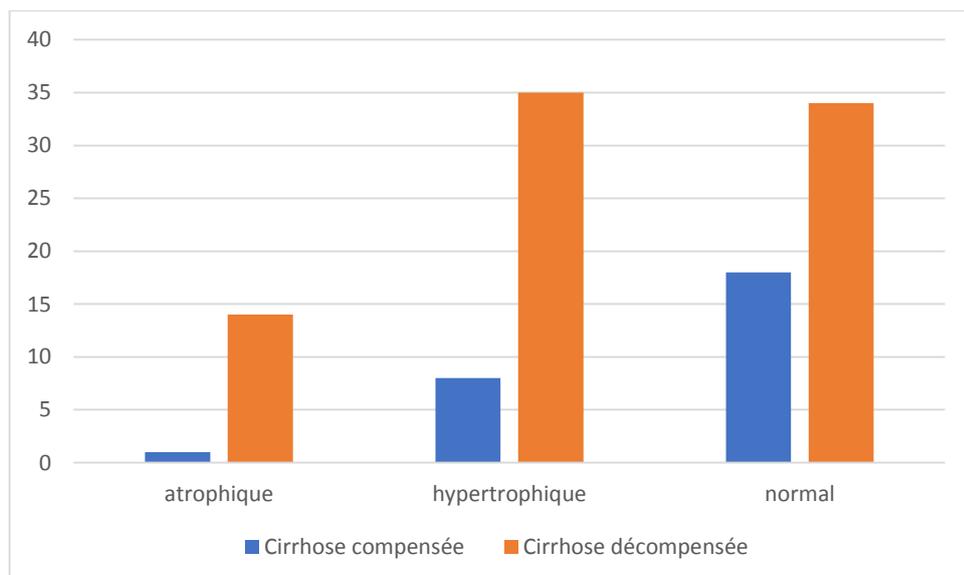


Figure 40 : Relation entre la taille du foie et le taux de décompensation de cirrhose

## **2.4.ETUDES DES DIFFERENTES COMPLICATIONS**

### **2.4.1. Hémorragie digestive :**

#### **2.4.1.1. Prévalence :**

L'hémorragie digestive est l'une des décompensations les plus fréquentes chez nos malades cirrhotiques, avec une prévalence globale durant la période de l'étude de 33%

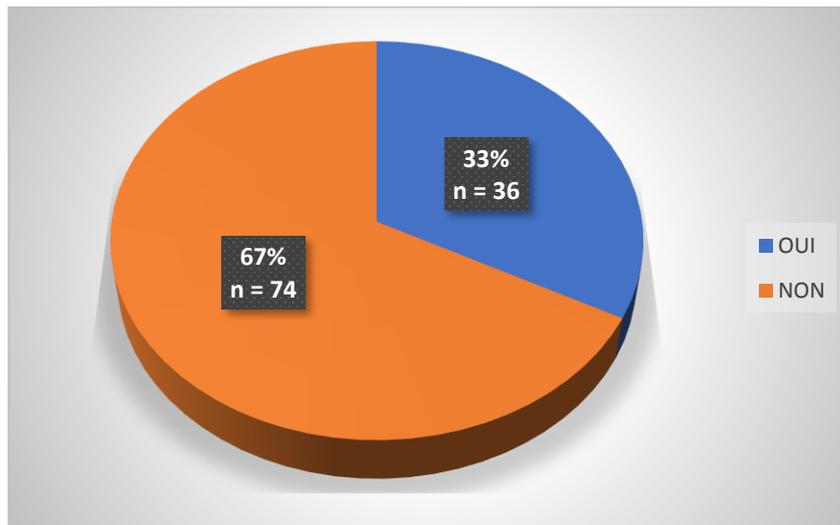


Figure 41 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence de l'hémorragie digestive

La prévalence de l'hémorragie digestive est variable entre les deux groupes de patients inclus, elle est de l'ordre de 52% chez les patients ayant une cirrhose décompensée à l'inclusion versus 27 % chez les patients ayant une cirrhose compensée à l'inclusion

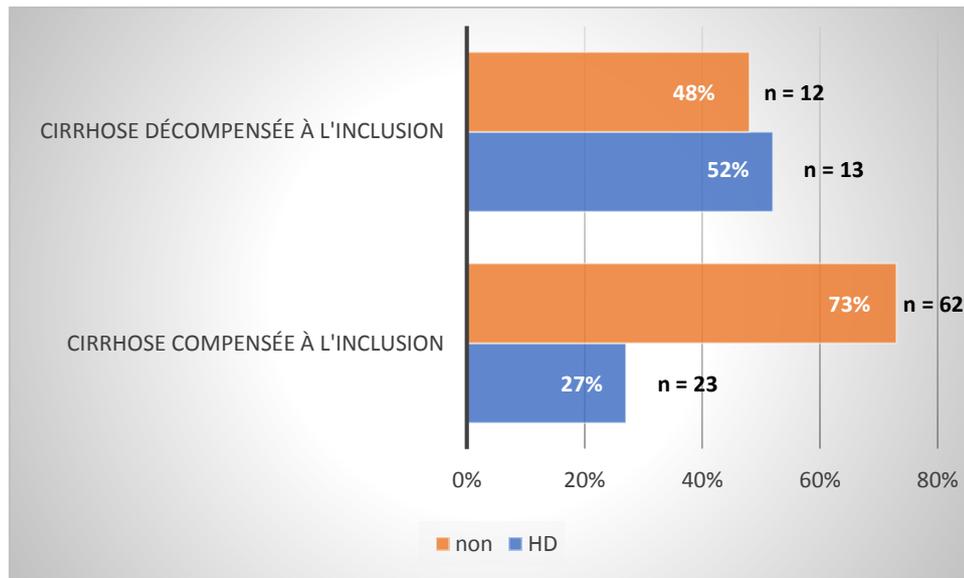


Figure 42 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence de l'hémorragie digestive dans les deux groupes : cirrhose compensée et cirrhose décompensée à l'inclusion

#### 2.4.1.2. Délai de survenue après le diagnostic :

Le délai moyen de survenue d'une décompensation hémorragique après le diagnostic est de 20 mois +/- DS 31

Cette décompensation est révélatrice de la cirrhose dans 17% des cas

Le délai maximal de survenue de cette décompensation après le diagnostic est de 120 mois

#### 2.4.1.3. Nombre d'épisodes hémorragiques :

Le nombre moyen d'épisodes hémorragiques est de 2 épisodes +/- DS 1,47 avec un maximum de 8 épisodes hémorragique

#### 2.4.1.4. Relation entre la taille des varices œsophagiennes et le risque hémorragique :

Chez nos patients cirrhotiques, le risque de rupture de varices œsophagiennes augmente avec la taille de celles-ci  $P= 0.0002$   $X^2 = 19.5959$

La prévalence d'hémorragie digestive est d'environ 33% pour les VO2 et 62% pour les VO3.

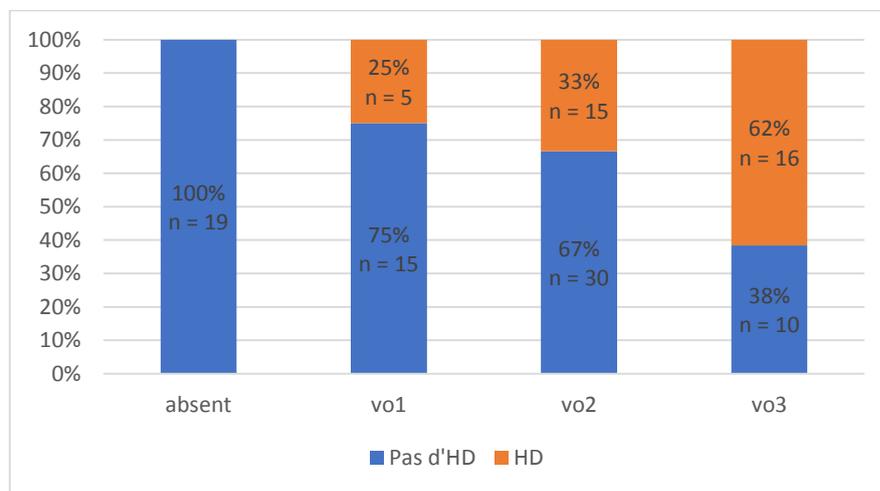


Figure 43 : Relation entre le risque hémorragique et la taille des varices œsophagienne

#### 2.4.1.5. Relation entre la présence de signes rouges et risque hémorragique :

Une décompensation hémorragique par rupture de Varices a été noté chez 80 % des malades présentant des signes rouges versus seulement 16% de décompensation hémorragique en l'absence de signes rouges  $P=0,000043$   $X^2=37$

La présence de signes rouges est un facteur de risque de la survenue d'une décompensation hémorragique avec un risque relatif RR de 4,7885 et un intervalle de confiance IC (2,8665 - 7,9991)

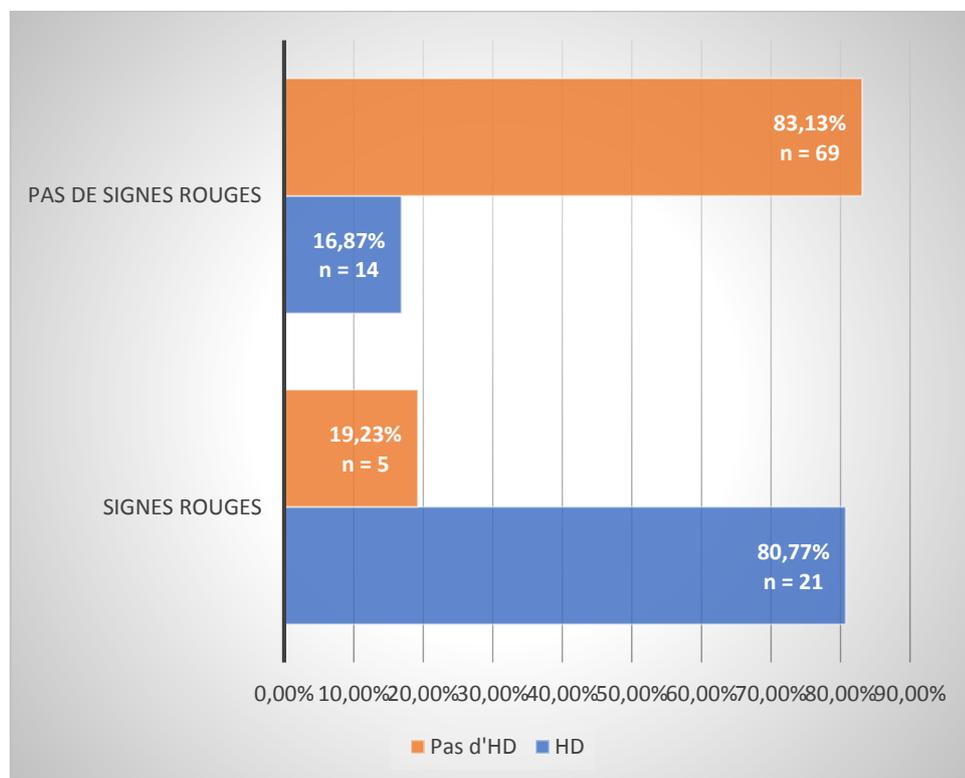


Figure 44 : Relation entre le risque hémorragique et la présence de signes rouges

#### 2.4.1.6. Relation entre le taux de plaquette et le risque hémorragique :

Chez nos malades le risque hémorragique est étroitement corrélé avec le taux de plaquettes

Ainsi, plus le taux de plaquette diminue, plus le risque de survenue d'une décompensation hémorragique augmente.  $P=0,03$   $X^2 = 7.382$

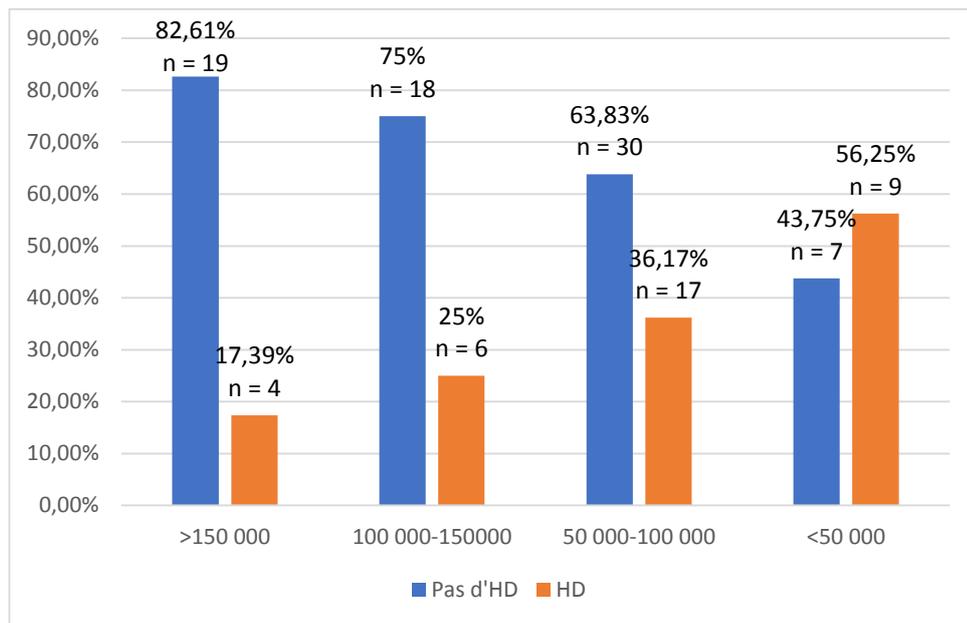


Figure 45 : Relation entre le risque hémorragique et le taux de plaquette

#### 2.4.1.7. Relation entre la présence d'un réseau de suppléance et le risque hémorragique :

Une décompensation hémorragique par rupture de Varices est notée chez 44 % des malades présentant un réseau de suppléance à l'échographie versus seulement 12 % de décompensation hémorragique en l'absence de réseau de suppléance.  $P=0,0009$   $X^2 =10,8756$

La présence d'un réseau de suppléance est un facteur de risque de la survenue d'une décompensation hémorragique avec un risque relatif RR 3,4056, IC (1,4411 - 8,0482)

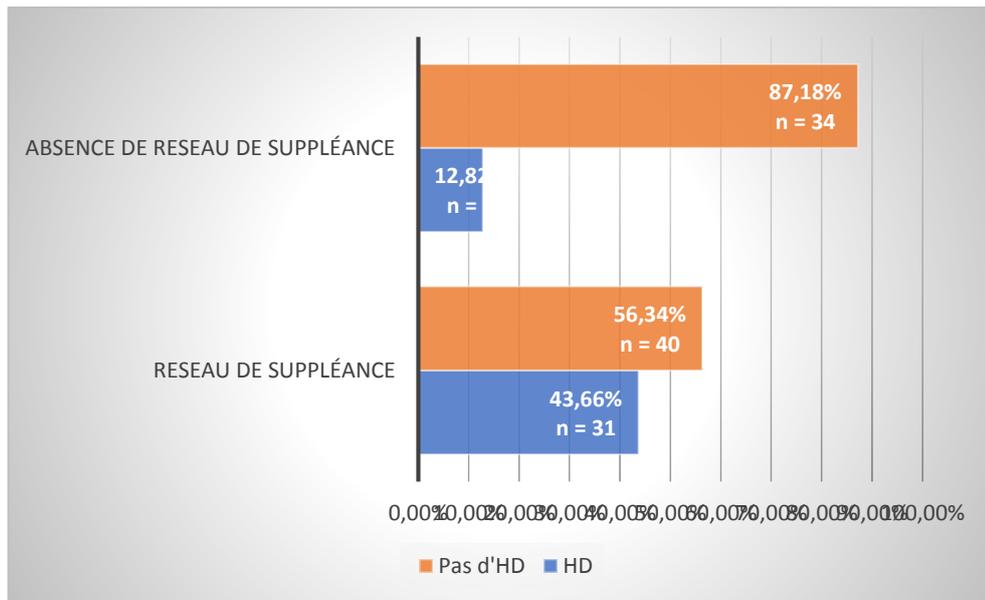


Figure 46 : Relation entre le risque hémorragique et la présence d'un réseau de suppléance

#### 2.4.1.8. Relation entre l'indice de Giannini et le risque hémorragique :

La majorité des hémorragies digestives survenues chez nos malades cirrhotiques avait un indice de GIANNINI < 1000  $p = 0,0063$

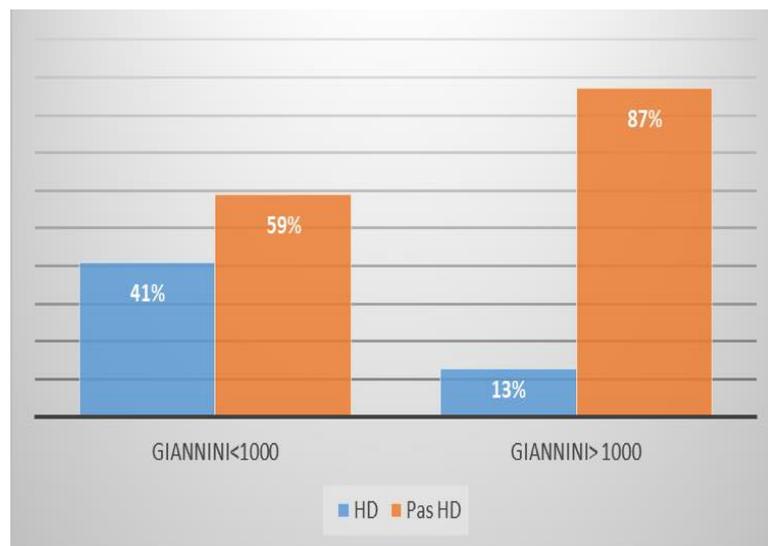


Figure 47 : Relation entre le risque d'HD et l'indice de GIANNINI

## 2.4.2. Ascite

### 2.4.2.1. Prévalence :

La décompensation ascitique est la décompensation la plus fréquentes chez nos malades cirrhotiques, avec une prévalence globale de 48%

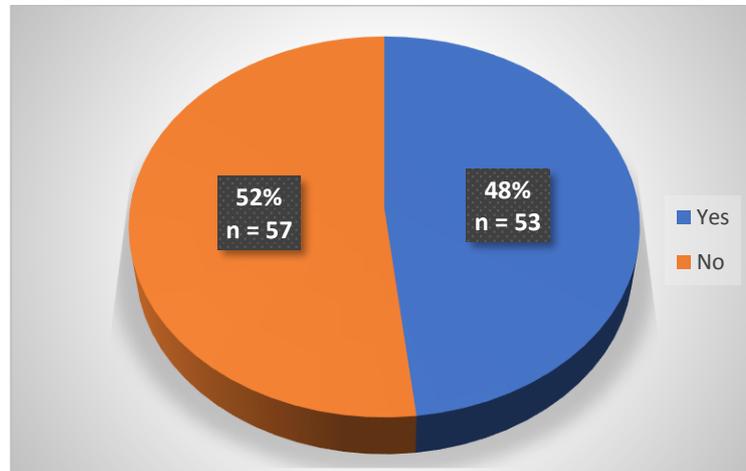


Figure 48 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence d'ascite

La prévalence de l'ascite est variable entre les deux groupes de patients inclus, elle est de l'ordre de 64% chez les patients ayant une cirrhose décompensée à l'inclusion versus 43 % Chez les patients ayant une cirrhose compensée à l'inclusion

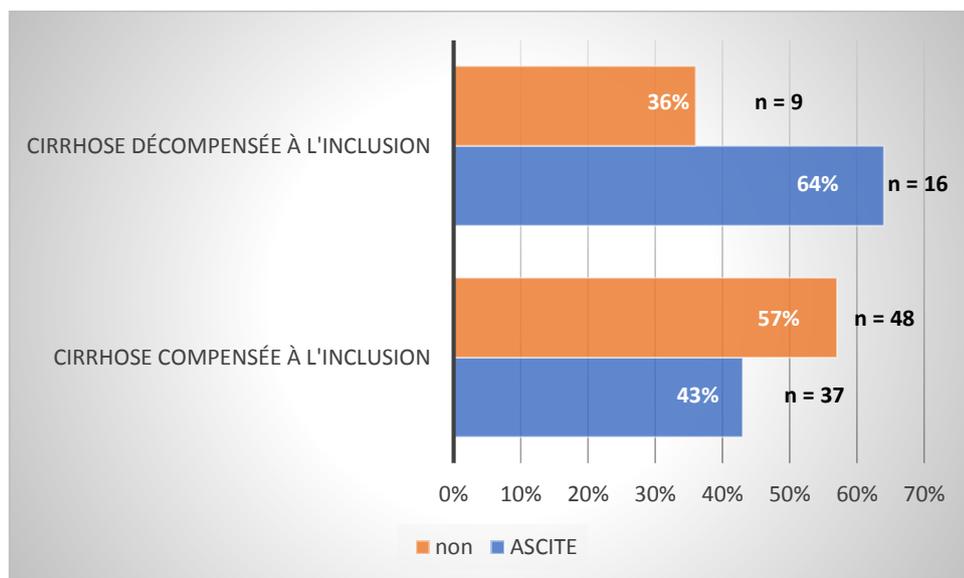


Figure 49 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence de l'ascite dans les deux groupes : cirrhose compensée et cirrhose décompensée à l'inclusion

#### 2.4.2.2. Délai de survenue après le diagnostic

Le délai moyen de survenue d'une décompensation ascitique après le diagnostic est de 16 mois +/- DS 24 mois. Cette décompensation est révélatrice de la cirrhose dans 22% des cas

Le délai maximal de survenue après le diagnostic est de 96 mois

#### 2.4.2.3. Nombre d'épisodes d'ascite :

Le nombre moyen de décompensation ascitique est de 1 épisode +/- DS 0,6604 avec un maximum de 4 épisodes de décompensation ascitique

#### 2.4.2.4. Stade d'ascite :

Plus de la moitié de nos patients ont une ascite de grande abondance

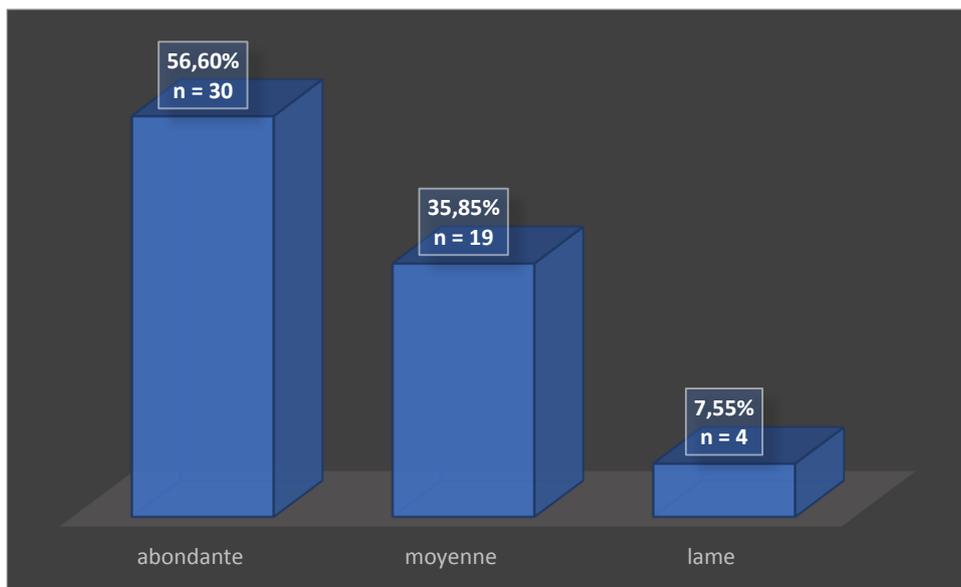


Figure 50 : Répartition des patients cirrhotiques selon les stades d'ascite

#### 2.4.2.5. Ascite réfractaire :

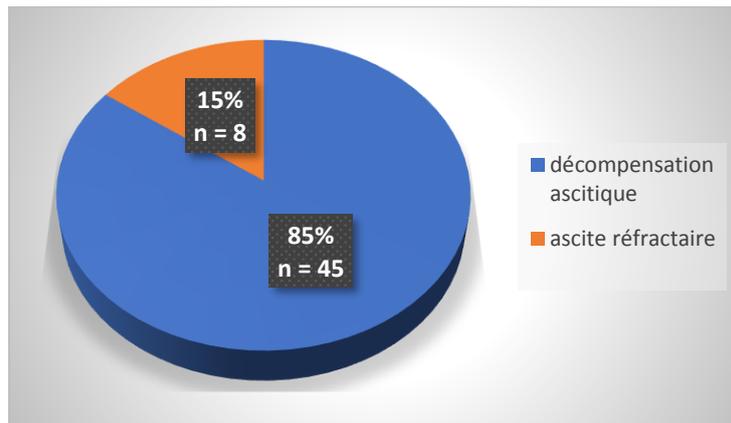


Figure 51 : Patients avec ascite réfractaire parmi l'ensemble des décompensations ascitiques

#### 2.4.2.6. Relation entre le score de Child Pugh et le risque de décompensation ascitique :

Chez nos patients cirrhotiques, le risque de décompensation ascitique augmente avec l'augmentation du score de Child Pugh.  $P= 0.0006$   $X^2 = 27,5928$

La prévalence de la décompensation ascitique est d'environ 20% pour le stade A, 60% à 70 % pour le stade B et de 60 à 100% pour le stade C.

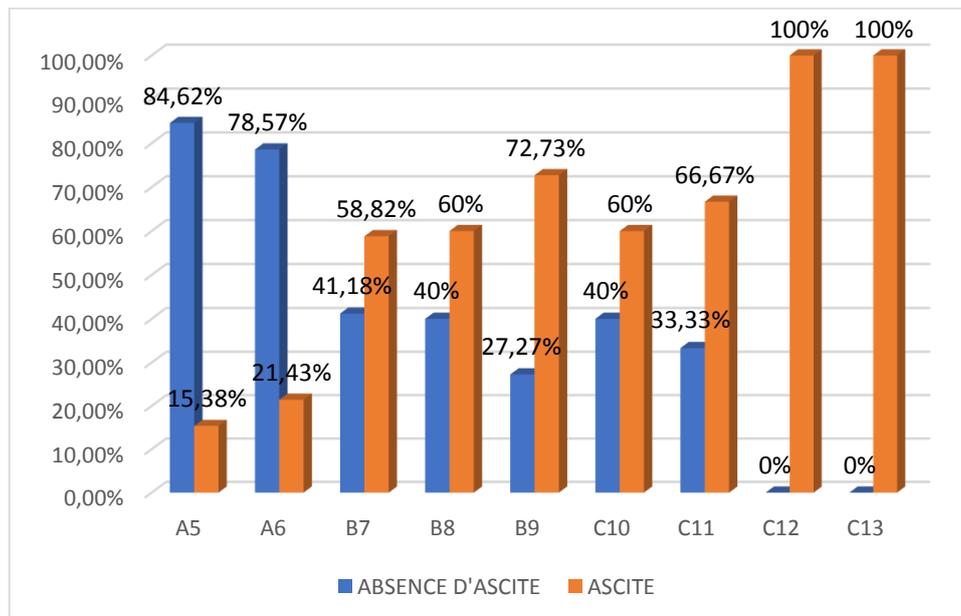


Figure 52 : Relation entre le risque de décompensation ascitique et le score de Child Pugh

#### 2.4.2.7. Relation entre la présence d'un réseau de suppléance et le risque de décompensation ascitique :

La décompensation ascitique est retrouvée chez 60 % des malades présentant un réseau de suppléance à l'échographie versus 28 % seulement de décompensation ascitique en l'absence de réseau de suppléance.  $P=0,0018$   $X^2=9,6579$

La présence d'un réseau de suppléance est un facteur de risque de la survenue d'une décompensation ascitique avec un risque relatif RR 2,0973, IC (1,2262 - 3,5873).

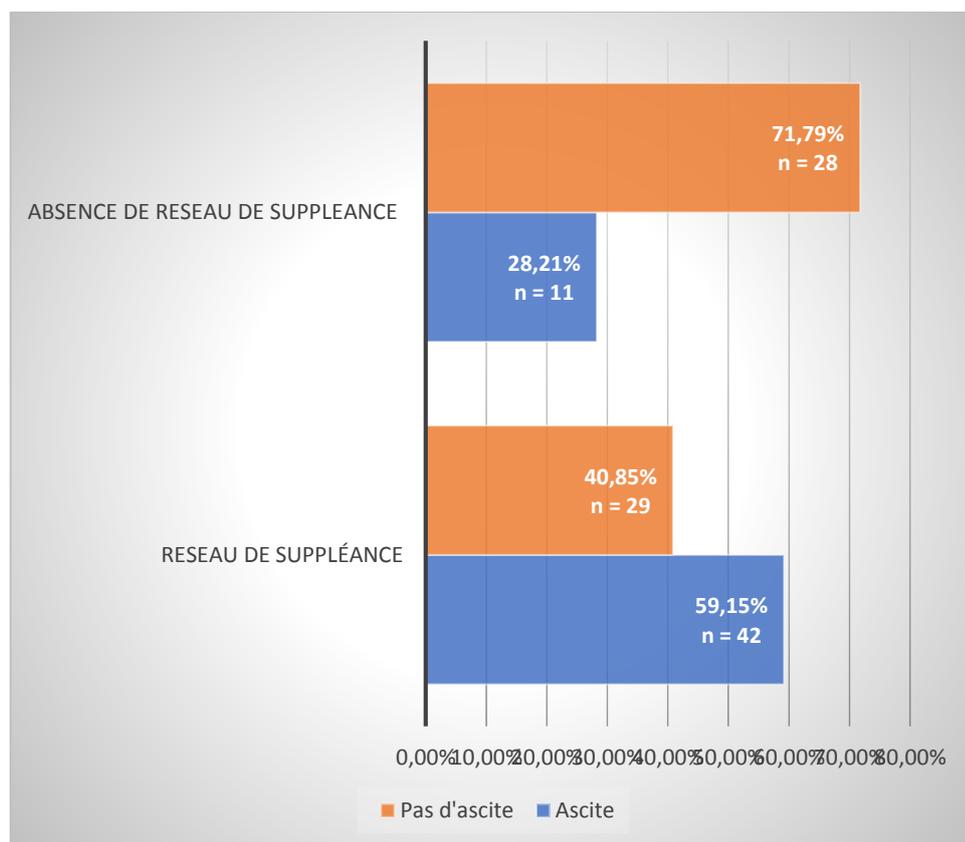


Figure 53 : Relation entre le risque de décompensation ascitique et la présence d'un réseau de suppléance

### 2.4.3. ISLA

#### 2.4.3.1. Prévalence :

L'ISLA est une complication assez rare chez nos malades cirrhotiques, avec une prévalence globale de 4% et compliquant ainsi 8% des décompensations ascitiques.

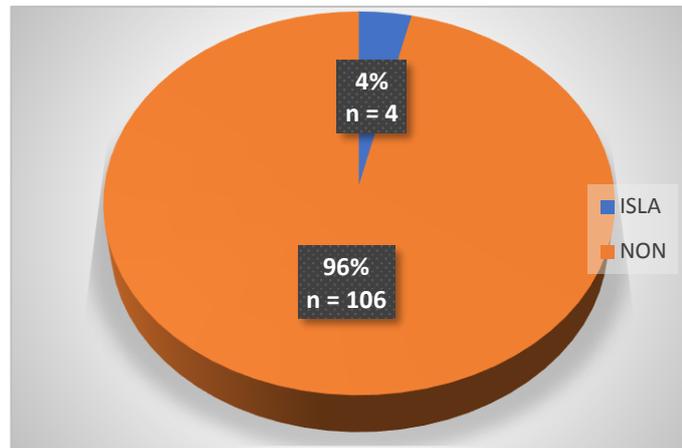


Figure 54 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence de l'ISLA

La prévalence de l'ISLA est la même dans les deux groupes de patients inclus, ceux avec une cirrhose décompensée à l'inclusion et ceux ayant une cirrhose compensée à l'inclusion, elle est de l'ordre de 4%

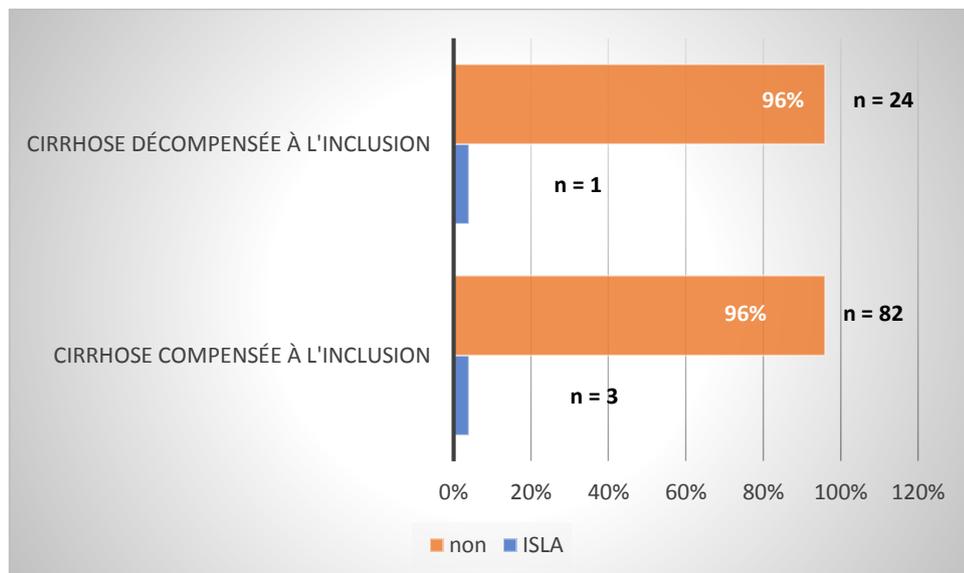


Figure 55 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence de l'ISLA dans les deux groupes : cirrhose compensée et cirrhose décompensée à l'inclusion

### 2.4.3.2. Délai de survenue après le diagnostic

Le délai moyen de survenue d'une ISLA après le diagnostic est de 21,5 mois +/- DS 26,4

Cette complication était révélatrice de la cirrhose dans 0,8 % des cas

Le délai maximal de survenue de cette complication après le diagnostic était de 60 mois

### 2.4.3.3. Germes en causes de l'ISLA :

Escherichia coli	02 patients
Klebsiella pneumoniae	01 patient
Culture négative	01 patient

Tableau 4 : Résultat de la culture du liquide d'ascite chez les patients avec ISLA

### 2.4.3.4. Relation entre le taux de protides dans le liquide d'ascite et le risque d'ISLA :

Tous nos patients cirrhotiques ascitiques qui ont eu une ISLA ont un taux de protides dans le liquide d'ascite < 15 g/l, mais cette relation n'est pas statistiquement significative P=0,1

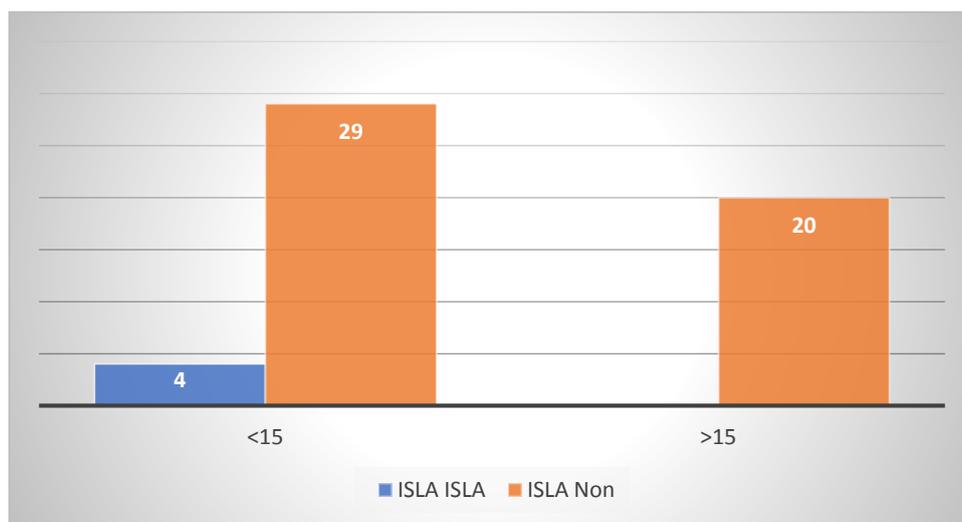


Figure 56 : Relation entre le risque d'ISLA et le taux de protides dans le liquide d'ascite

#### 2.4.3.5. Relation entre le taux de bilirubine et le risque d'ISLA :

Tous nos patients cirrhotiques décompensés et compliqués d'ISLA ont un taux de bilirubine supérieur à 20 mg / L  $P= 0,0242$   $X^2= 7,4457$

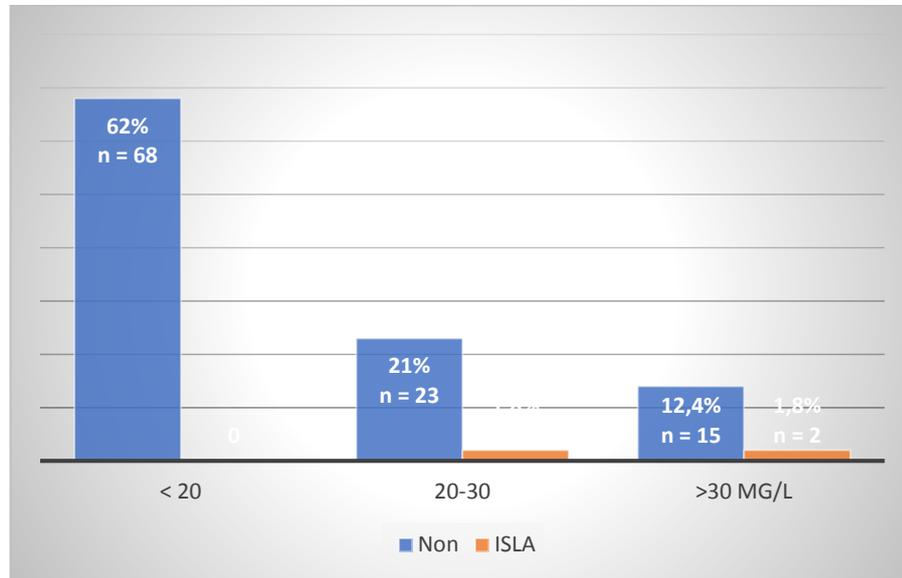


Figure 57 : Relation entre le risque d'ISLA et le taux de bilirubine

#### 2.4.3.6. Relation entre la présence d'un SHR et le risque d'ISLA :

L'ISLA est noté chez 60 % des malades présentant un SHR versus seulement 0,95% d'ISLA en l'absence de SHR.  $P=0,00018$   $X^2 =47,4888$

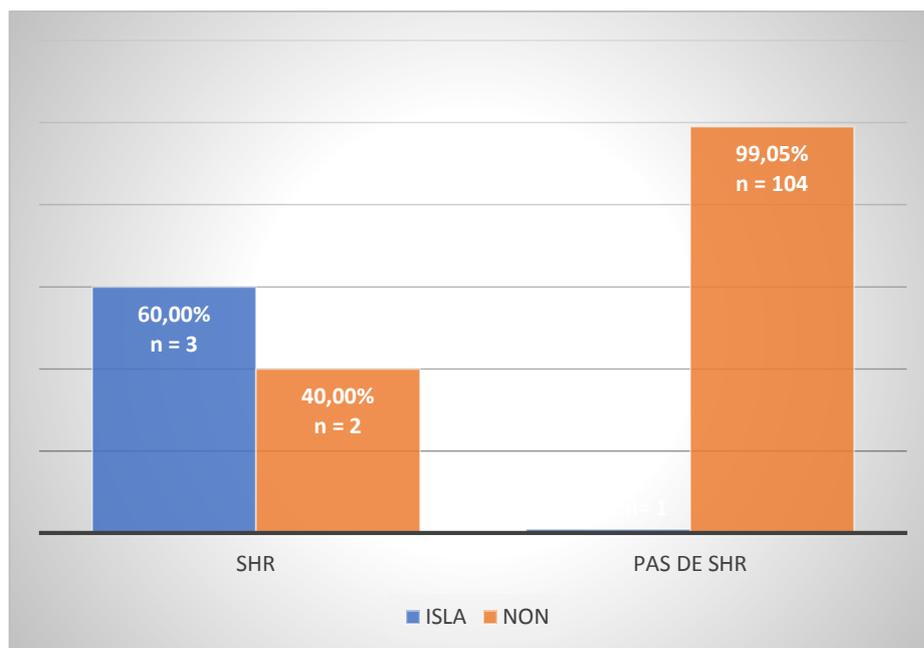


Figure 58 : Relation entre le risque d'ISLA et la présence d'un SHR

#### 2.4.4. SHR

##### 2.4.4.1. Prévalence :

Le SHR est une complication assez rare chez nos malades cirrhotiques, avec une prévalence globale de 5%

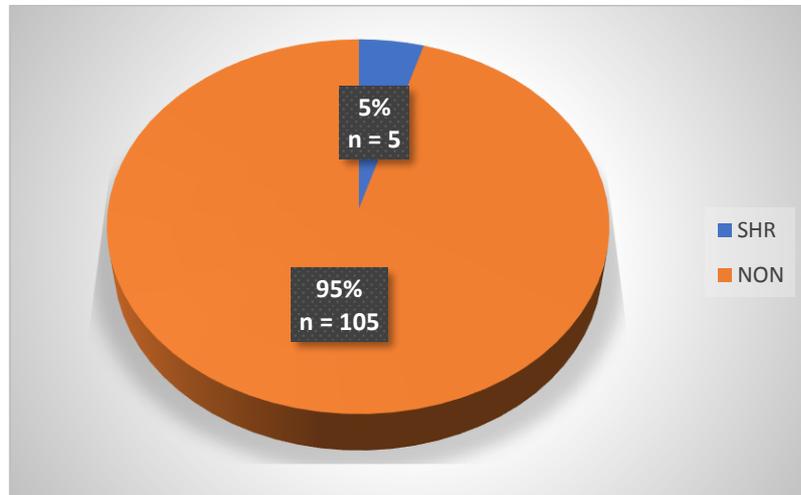


Figure 59 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence d'un SHR

La prévalence du SHR est variable entre les deux groupes de patients inclus, elle est de l'ordre de 8% chez les patients ayant une cirrhose décompensée à l'inclusion versus 4% Chez les patients ayant une cirrhose compensée à l'inclusion

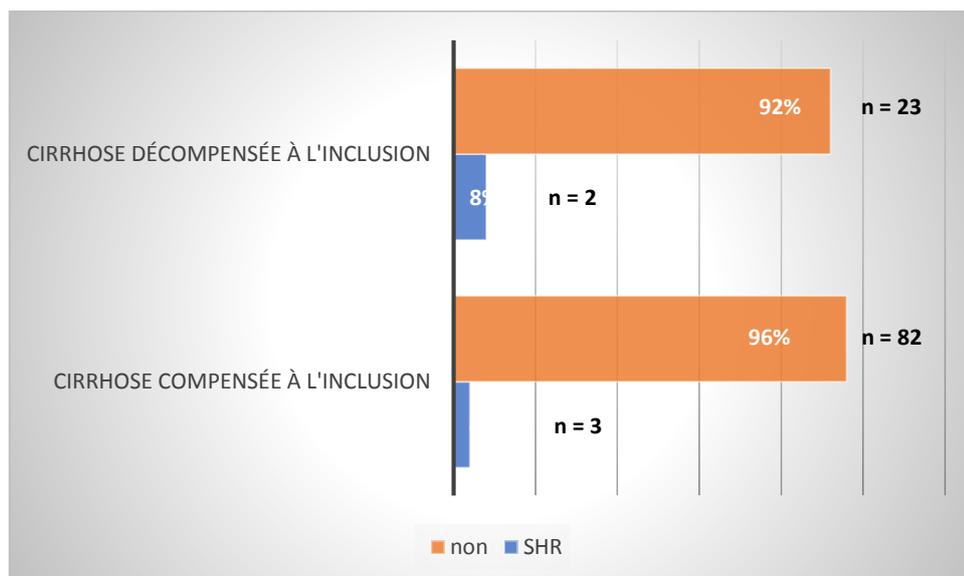


Figure 60 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence du SHR dans les deux groupes : cirrhose compensée et cirrhose décompensée à l'inclusion

#### 2.4.4.2. Délai de survenue après le diagnostic :

Le délai moyen de survenue d'un SHR après le diagnostic est de 34 mois +/- DS 30,5

Le délai minimal de survenue après le diagnostic est de 2 mois et le délai maximal de survenue de cette complication après le diagnostic est de 72 mois.

#### 2.4.4.3. Relation entre la prise d'un bbloquant et le risque de SHR : Pas de relation

Tous nos malades qui ont présenté un SHR étaient sous bétabloquants, aucun patient du groupe des patients ne prenant pas de bbloquant n'a développé de SHR

$P=0,001$   $X^2= 6,5121$

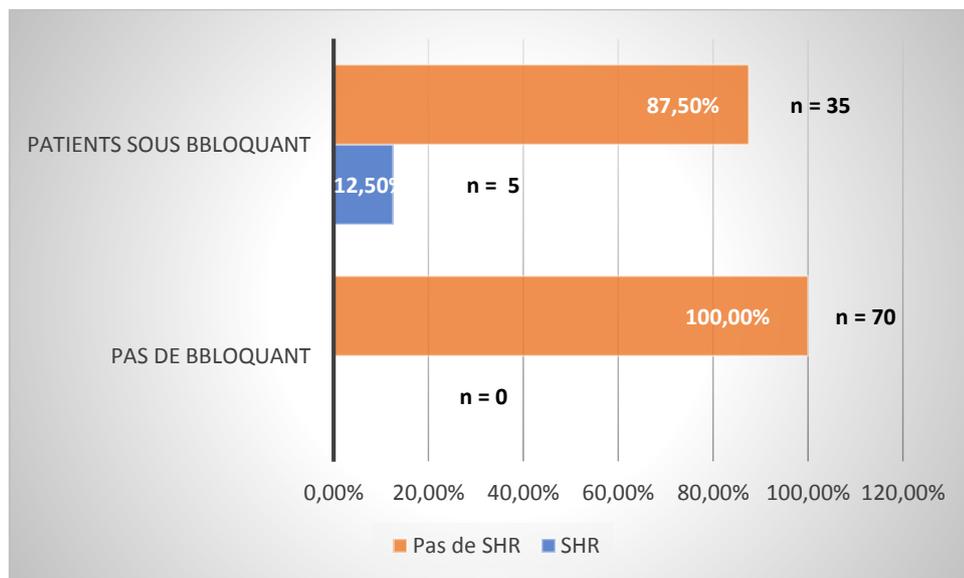


Figure 61 : Relation entre la survenue d'un SHR et la prise de Betabloquant

### 2.4.5. Hyponatrémie :

#### 2.4.5.1. Prévalence :

L'hyponatrémie (natrémie < 135 mmol/l) est une complication relativement rare chez nos malades cirrhotiques, avec une prévalence globale de 12%

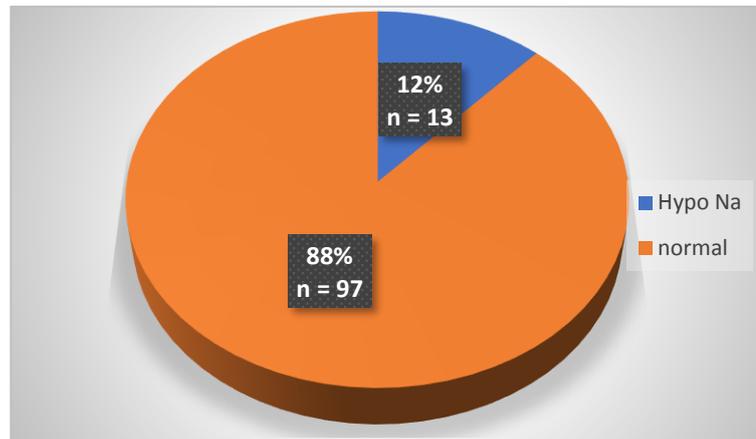


Figure 62 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence de l'hyponatrémie

La prévalence de l'hyponatrémie est variable entre les deux groupes de patients inclus, elle est de l'ordre de 8% chez les patients ayant une cirrhose décompensée à l'inclusion versus 4% Chez les patients ayant une cirrhose compensée à l'inclusion

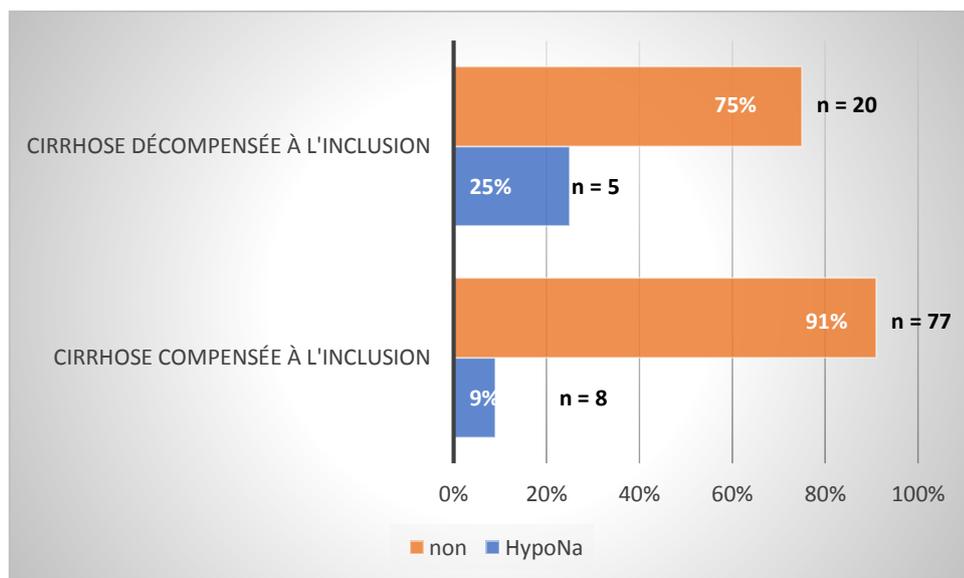


Figure 63 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence de l'hyponatrémie dans les deux groupes : cirrhose compensée et cirrhose décompensée à l'inclusion

La totalité de nos patients ayant une hyponatrémie ont une cirrhose décompensée, aucun patient avec cirrhose compensée n'a présenté une hyponatrémie

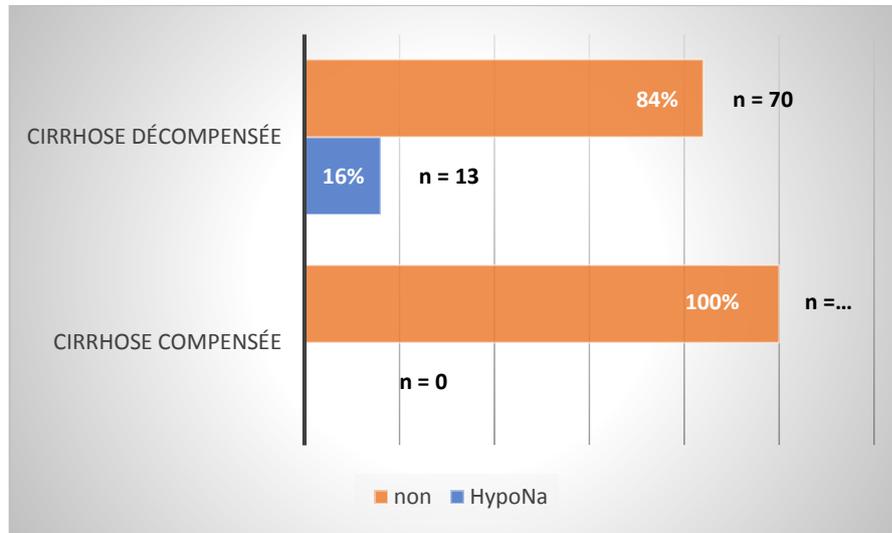


Figure 64 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence de l'hyponatrémie dans les deux groupes : cirrhose compensée et cirrhose décompensée

#### 2.4.5.2. Degré d'hyponatrémie :

Une hyponatrémie entre 130-135 mmol/l, entre 125-130 mmol/l et entre 120-125 mmol/l a été retrouvée respectivement chez 70%, 23% et 7% des patients ayant une hyponatrémie

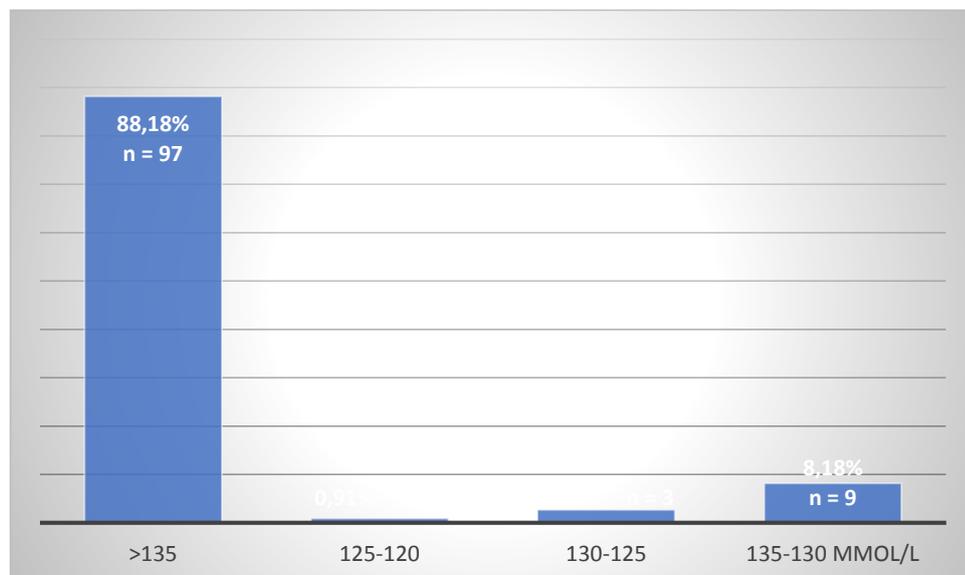


Figure 65 : Répartition des patients cirrhotiques selon le degré de l'hyponatrémie

## 2.4.6. Encéphalopathie hépatique :

### 2.4.6.1. Prévalence :

Le taux d'encéphalopathie hépatique chez nos patients cirrhotiques est de 14% représentant ainsi 19% de l'ensemble des complications ayant survécu chez nos patients.

L'encéphalopathie était clinique, aucune encéphalopathie hépatique occulte n'a été décelée chez nos patients

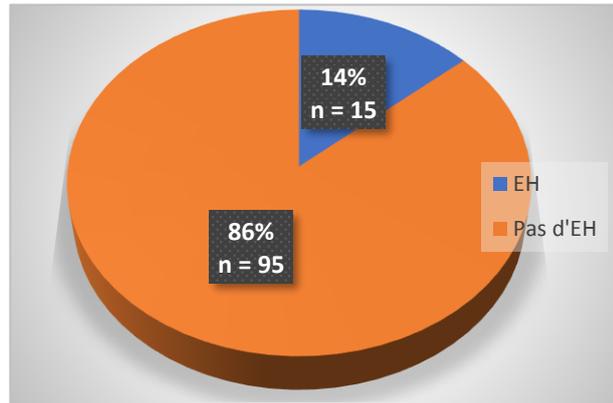


Figure 66 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence de l'encéphalopathie hépatique

La prévalence de l'EH est variable entre les deux groupes de patients inclus, elle est de l'ordre de 32% chez les patients ayant une cirrhose décompensée à l'inclusion versus 8% seulement chez les patients ayant une cirrhose compensée à l'inclusion

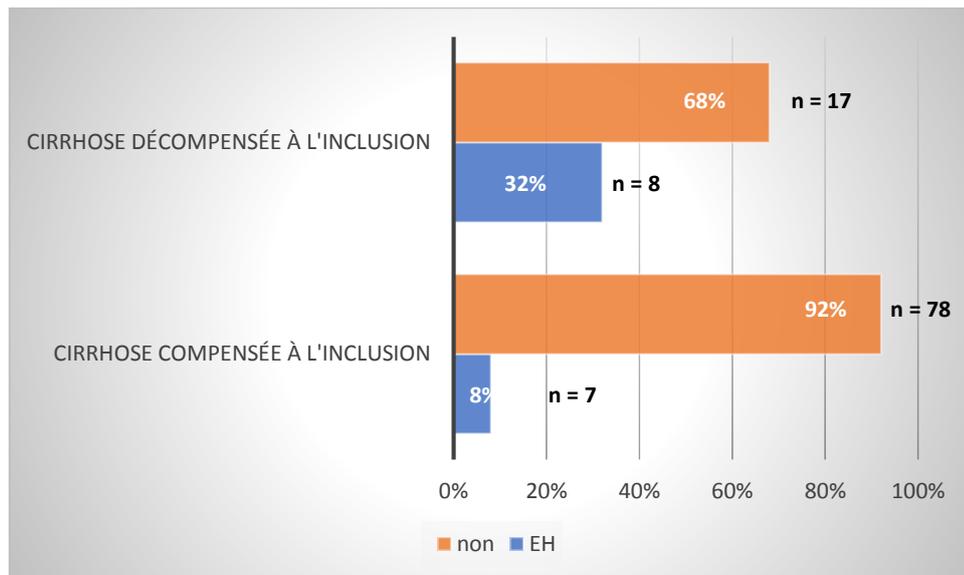


Figure 67 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence de l'EH dans les deux groupes : cirrhose compensée et cirrhose décompensée à l'inclusion

### 2.4.6.2. Délai de survenue après le diagnostic

Le délai moyen de survenue d'une encéphalopathie hépatique après le diagnostic est de 37,5 mois +/- DS 32,15

Cette décompensation est révélatrice de la cirrhose dans 2% des cas.

Le délai maximal de survenue de cette décompensation après le diagnostic est de 96 mois.

### 2.4.6.3. Relation entre le score Child Pugh et le risque d'EH :

L'encéphalopathie hépatique chez nos patients est présente à partir du stade B de CHILD PUGH.  $P= 0.00193$   $X^2 = 18,2743$

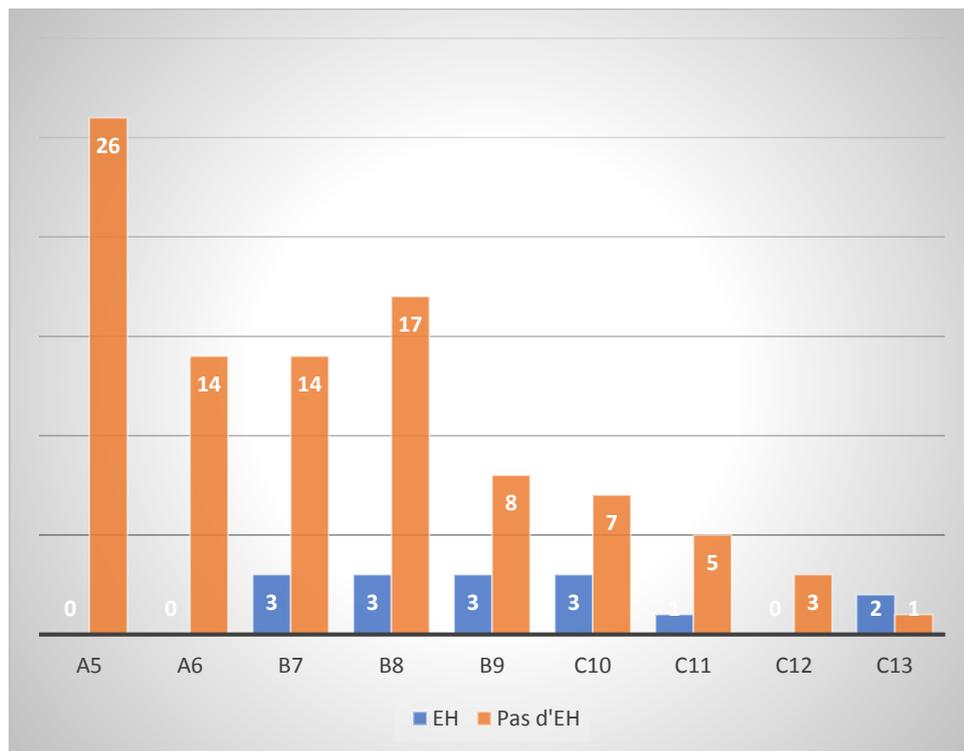


Figure 68 : Relation entre le risque d'encéphalopathie hépatique et le score de Child Pugh

#### 2.4.6.4. Relation entre la présence d'une ISLA et le risque d'EH :

Une encéphalopathie hépatique est présente chez 75 % des malades présentant une ISLA versus seulement 11,32% d'encéphalopathie hépatique en l'absence d'ISLA  $P=0,00018$   $X^2 =13,2721$

La présence d'une ISLA est un facteur de risque de la survenue d'encéphalopathie hépatique avec un risque relatif RR de 6,625 IC (3,0455-14,4117)

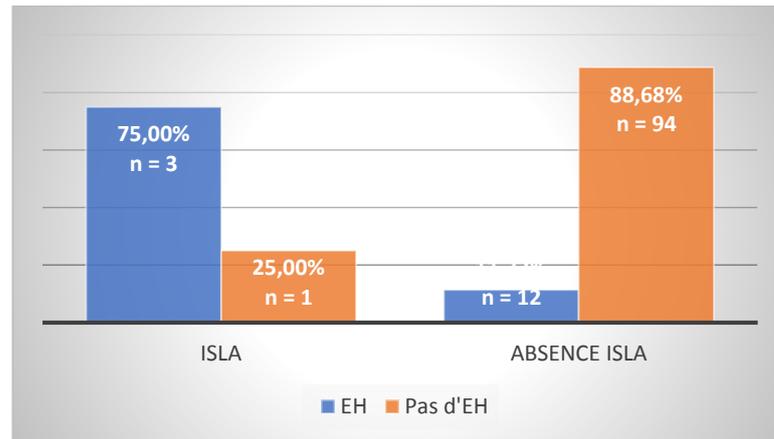


Figure 69 : Relation entre le risque d'encéphalopathie hépatique et la présence d'une ISLA

#### 2.4.6.5. Relation entre la présence d'un SHR et le risque d'EH :

Une encéphalopathie hépatique est présente chez 60 % des malades présentant un SHR versus seulement 11,43% d'encéphalopathie hépatique en l'absence d'un SHR  $P=0,001987$   $X^2 = 9,5609$

La présence d'un SHR est un facteur de risque de la survenue d'encéphalopathie hépatique avec un risque relatif RR de 5.25 IC (2,1515 - 12,8107)

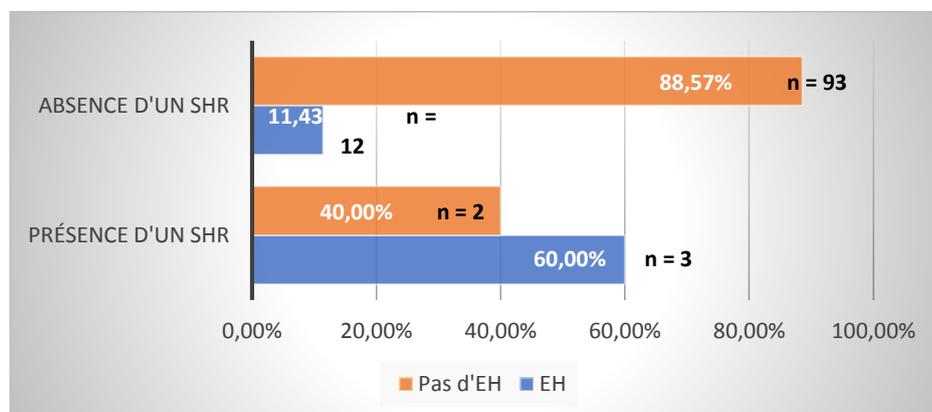


Figure 70 : Relation entre la survenue d'encéphalopathie hépatique et la présence d'un SHR

#### 2.4.6.6. Relation entre la présence d'un réseau de suppléance et le risque d'EH :

Une encéphalopathie hépatique est présente chez 19.72 % des malades ayant un réseau de suppléance versus seulement 3 % d'encéphalopathie hépatique en l'absence de réseau de suppléance.  $P=0,01214$   $X^2 = 6,2899$

La présence d'un réseau de suppléance est un facteur de risque de la survenue d'encéphalopathie hépatique avec un risque relatif RR de 7.6901, IC (1,0503- 56,3040)

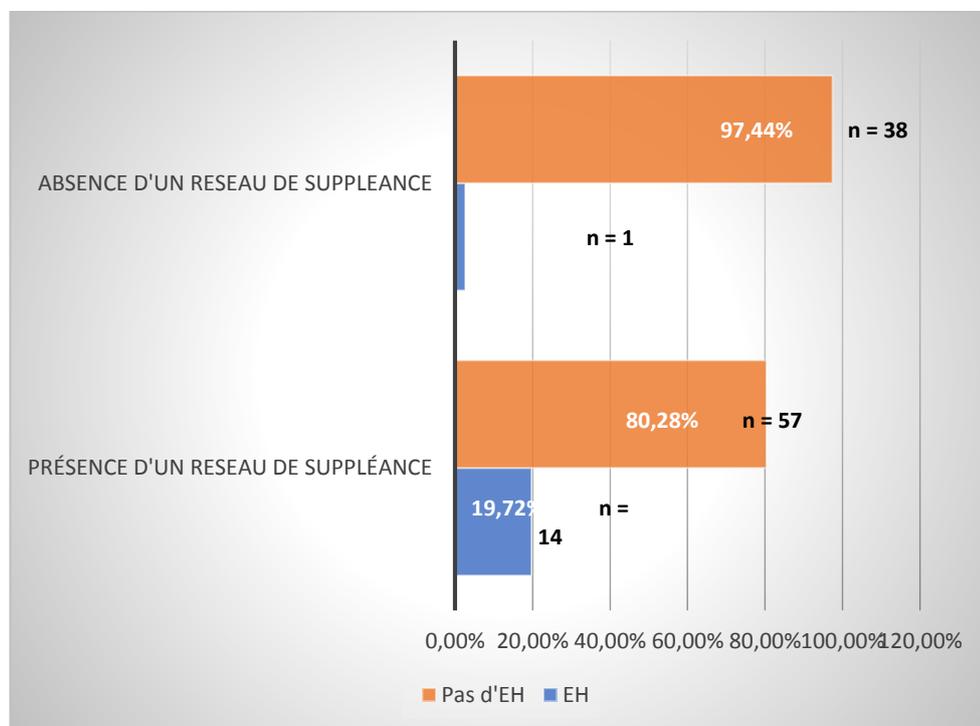


Figure 71 : Relation entre la survenue d'encéphalopathie hépatique et la présence d'un réseau de suppléance

#### 2.4.6.7. Relation entre la présence d'une reperméabilisation de la veine ombilicale et le risque d'EH :

Une encéphalopathie hépatique est présente chez 33.33 % des malades présentant une reperméabilisation de la veine ombilicale versus seulement 11.4 % d'encéphalopathie hépatique en l'absence de reperméabilisation de la veine ombilicale.  $P=0,02884$   $X^2 =5,2677$

La présence d'une reperméabilisation de la veine ombilicale est un facteur de risque de la survenue d'encéphalopathie hépatique avec un risque relatif RR de 2.9091, IC (1,0979- 7,7080)

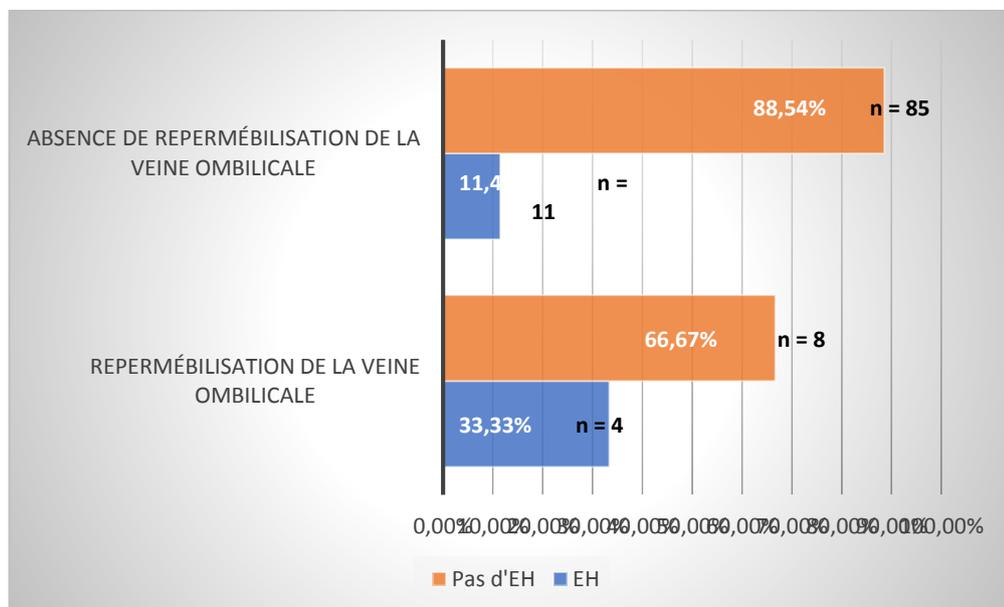


Figure 72 : Relation entre la survenue d'encéphalopathie hépatique et la présence d'une reperméabilisation de la veine ombilicale

## 2.4.7. Thrombose de la veine porte :

### 2.4.7.1. Prévalence

La TVP est une complication assez rare chez nos malades cirrhotiques ayant survenue chez 5% des patients. Toutes ces TVP sont survenues hors CHC

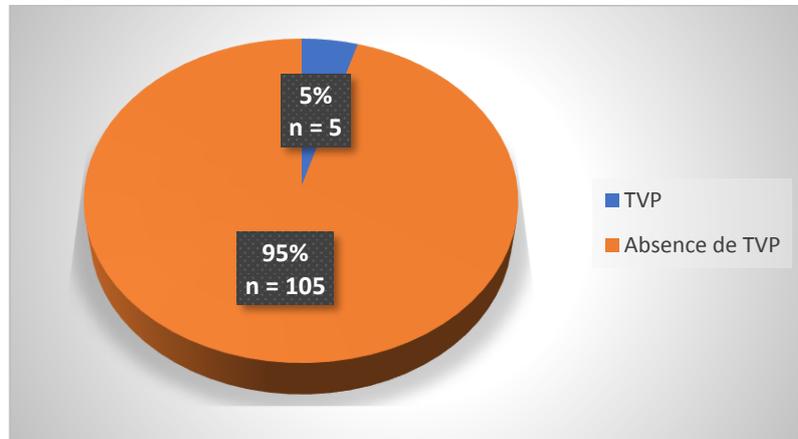


Figure 73 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence d'une TVP

La totalité de nos patients ayant une TVP ont une cirrhose compensée à l'inclusion, aucun patient avec cirrhose décompensée à l'inclusion n'a présenté une TVP

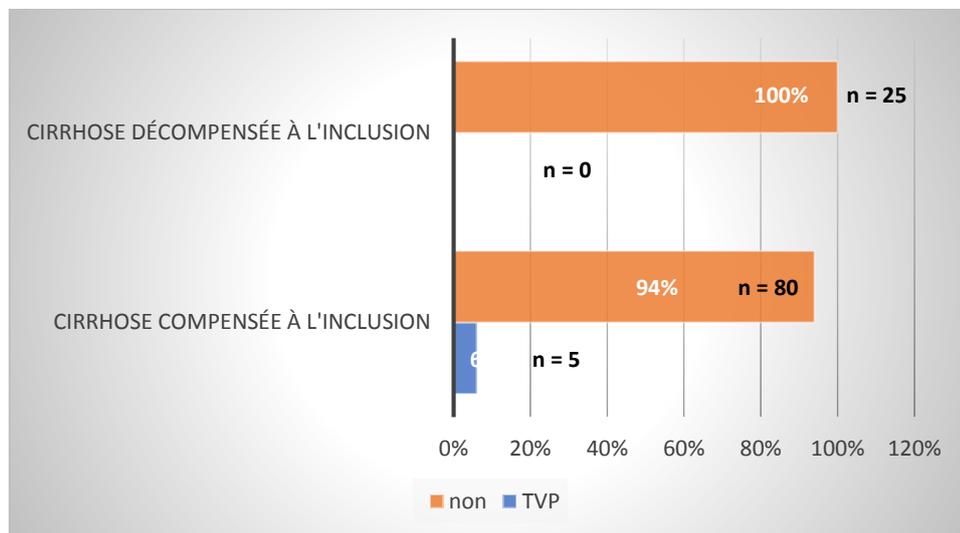


Figure 74 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence de la TVP dans les deux groupes : cirrhose compensée et cirrhose décompensée à l'inclusion

#### 2.4.7.2. Délai de survenue après le diagnostic :

Le délai moyen de survenue d'une TVP après le diagnostic est de 15.6 mois +/- DS18.

Cette complication a révélé le diagnostic de la cirrhose chez un seul patient

Le délai maximal de survenue de cette complication après le diagnostic est de 48 mois

## 2.4.8. CHC :

### 2.4.8.1. Prévalence :

Le CHC est une complication assez rare chez nos malades cirrhotiques, avec une prévalence globale de 5%. Tous ces CHC sont diagnostiqués dans le cadre du dépistage

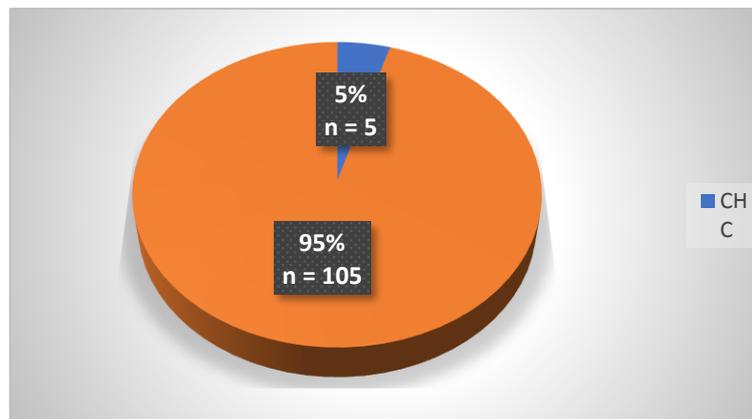


Figure 75 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence du CHC

La prévalence du CHC est variable entre les deux groupes de patients inclus, elle est de l'ordre de 8% chez les patients ayant une cirrhose décompensée à l'inclusion versus 4% seulement chez les patients ayant une cirrhose compensée à l'inclusion

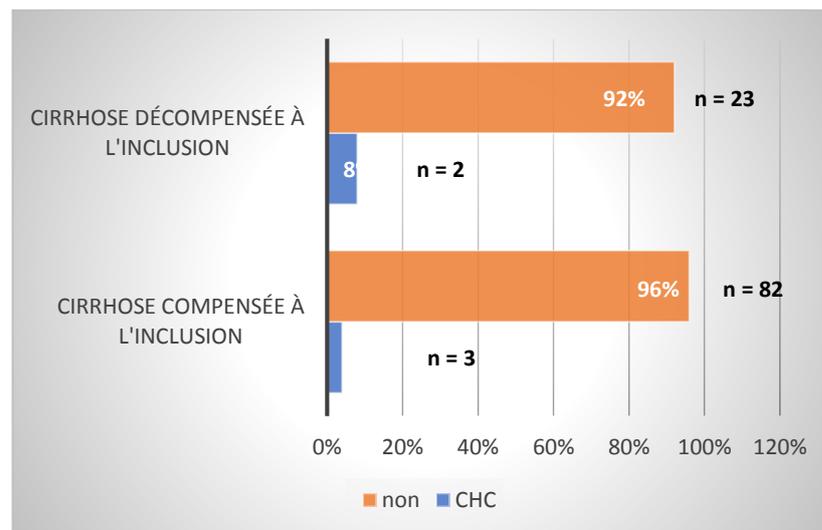


Figure 76 : Répartition des patients cirrhotiques selon la prévalence du CHC dans les deux groupes : cirrhose compensée et cirrhose décompensée à l'inclusion

#### 2.4.8.2. Délai de survenue après le diagnostic :

Le délai moyen de survenue d'un CHC après le diagnostic est de 42 mois +/- DS 48.74 , allant d'un délai minimal de survenue après le diagnostic de 6 mois a un délai maximal de 120 mois

#### 2.4.8.3. Classification du CHC selon le BCLC system :

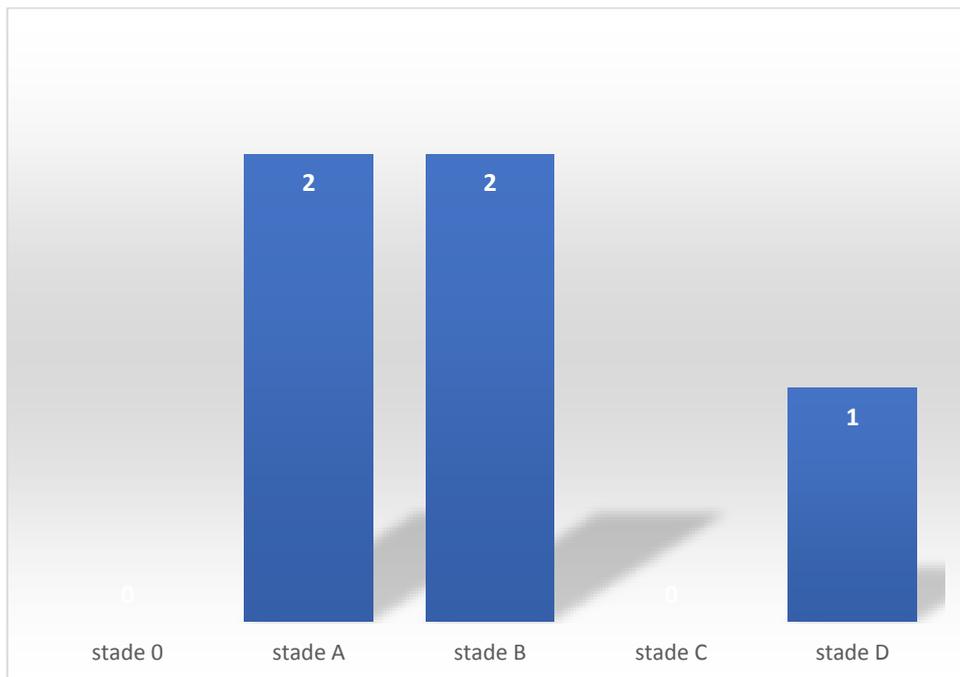


Figure 77 : Répartition des patients cirrhotiques avec CHC selon le BCLC System

Sur le plan thérapeutique, les 02 patients stade A de BCLC sont traité par radiofréquence, les 02 patients stade B sont traité par Sorafenib et le patient stade D a bénéficié de traitement symptomatique

**2.4.8.4. Risque de CHC en fonction de l'étiologie de la cirrhose :**

Chez nos malades, le CHC n'est diagnostiqué que chez nos malades cirrhotiques ayant une Hépatite virale B ou C, ou un syndrome de Budd Chiari.  
 P= 0.042 X2 17.981

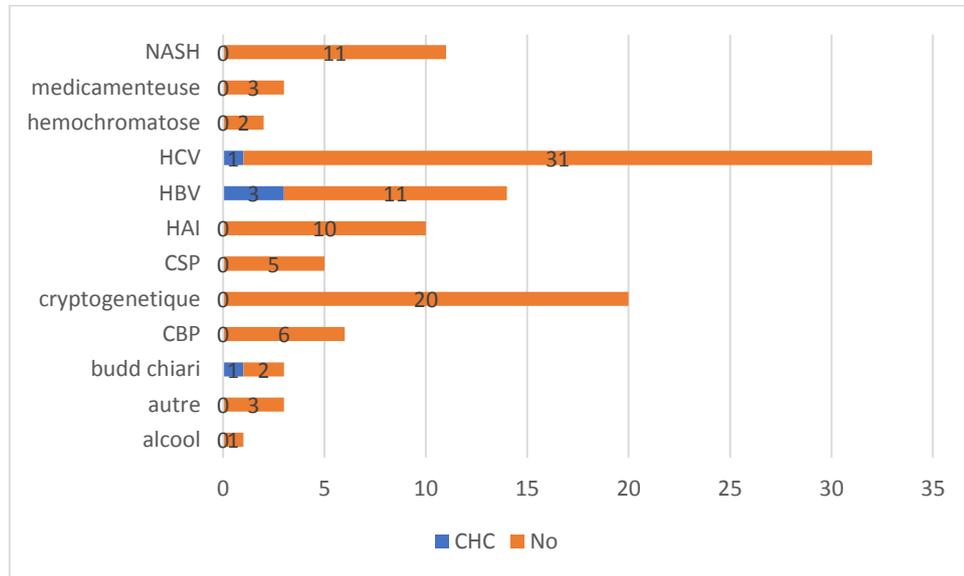


Figure 78 : Relation entre le risque de survenue d'un CHC et l'étiologie de la cirrhose

**2.4.8.5. Relation entre hyponatrémie et CHC**

Le CHC est noté chez 30 % des malades présentant une hyponatrémie versus seulement 1 % de CHC en l'absence d'hyponatrémie. P=0,00057718  
 X2 =17.0145

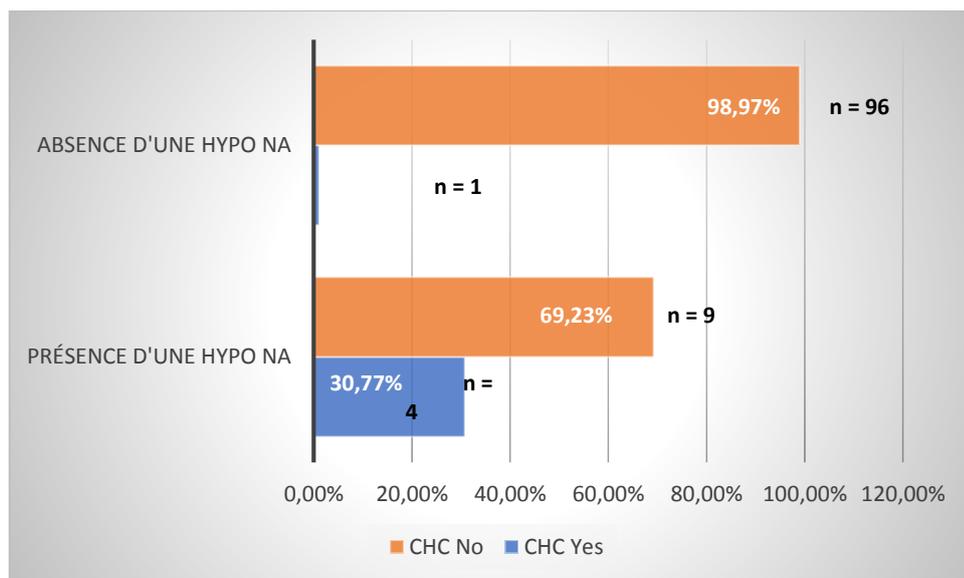


Figure 79 : Relation entre la survenue d'un CHC et la présence d'une hyponatrémie

## 2.4.9. Mortalité

### 2.4.9.1. Taux de mortalité :

Le décès est l'évolution ultime de certains de nos malades cirrhotique, le taux de de mortalité durant les 02 ans de suivi est de 5%.

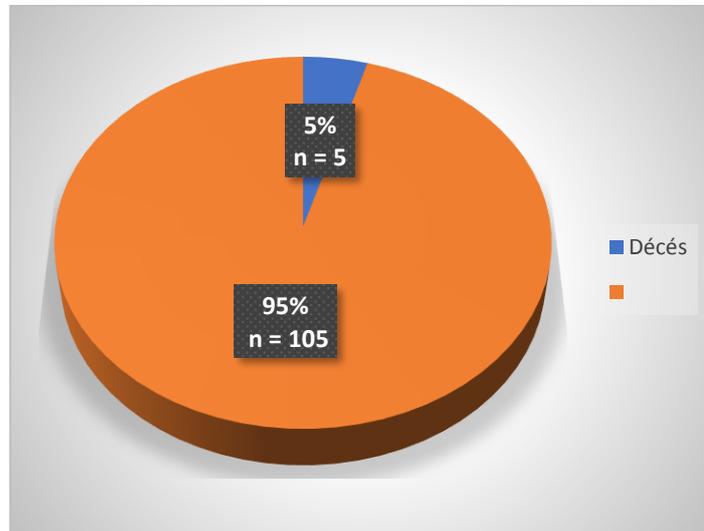


Figure 80 : Taux de mortalité chez les patients cirrhotiques

Le taux de mortalité est variable entre les deux groupes de patients inclus, elle est de l'ordre de 12% chez les patients ayant une cirrhose décompensée à l'inclusion versus 2% seulement chez les patients ayant une cirrhose compensée à l'inclusion

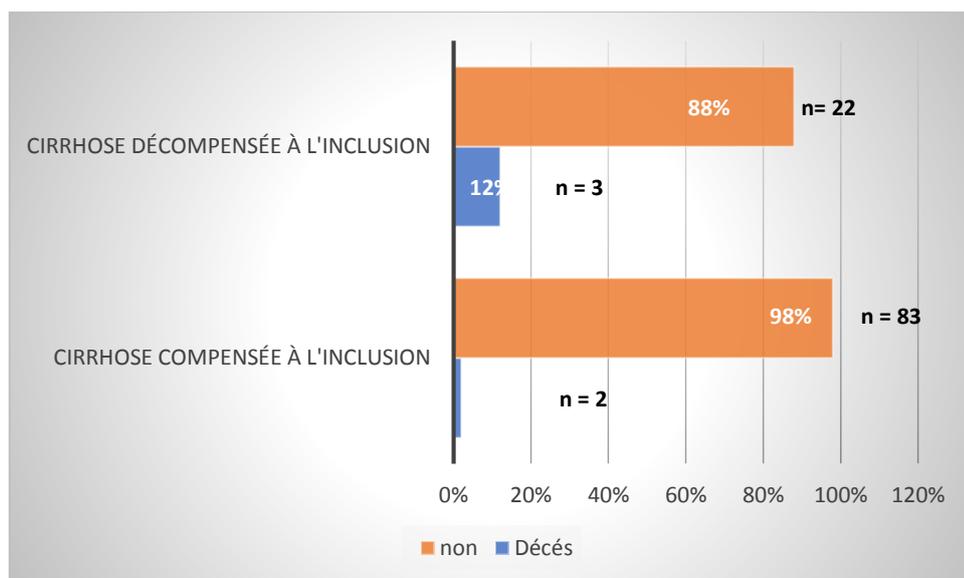


Figure 81 : Répartition des patients cirrhotiques selon le taux de mortalité dans les deux groupes : cirrhose compensée et cirrhose décompensée à l'inclusion

#### 2.4.9.2. Délai de survenue après le diagnostic :

Le délai moyen de décès après le diagnostic est de 73 mois +/- DS 38,63, allant d'un délai minimal de décès après le diagnostic de 24 mois à un délai maximal de 125 mois

#### 2.4.9.3. Délai de survenue après inclusion :

Le délai moyen de décès après l'inclusion dans notre étude est de 11,25 mois +/- DS7,8899

Le délai minimal de décès après le diagnostic est de 03 mois

Le délai maximal de décès après le diagnostic est de 18 mois

#### 2.4.9.4. Causes du décès :

La majorité de nos malades cirrhotiques décédés (60%) ont un CHC comme cause de décès, Le SHR et ACLF se partage comme cause de décès les 40% restants de nos malades décédés

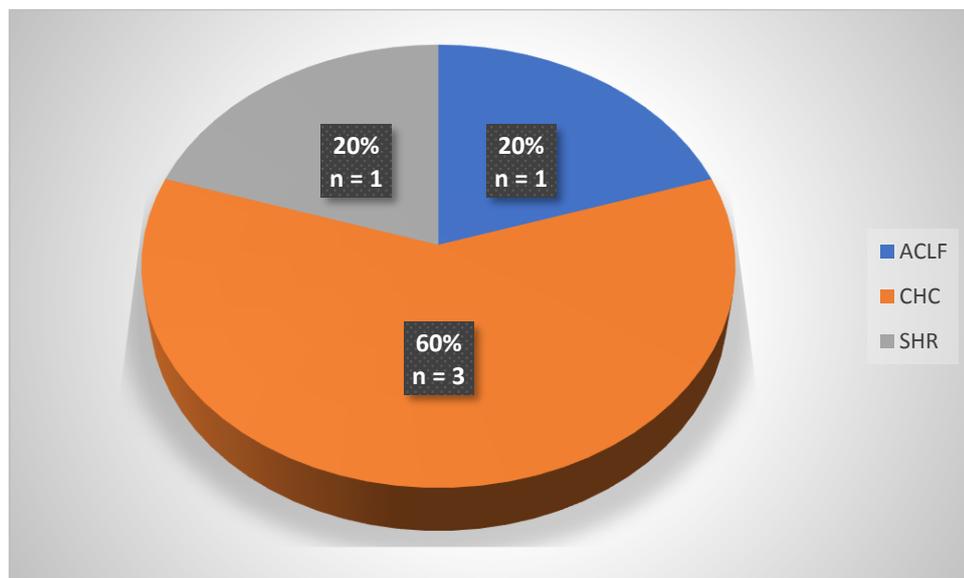


Figure 82 : Répartition des patients cirrhotiques décédés selon les causes de décès

#### 2.4.10. Survie :

La probabilité de survie globale chez nos patients cirrhotiques est de 98%, 86% et 72% respectivement à 2ans, 5ans et 8ans après le diagnostic

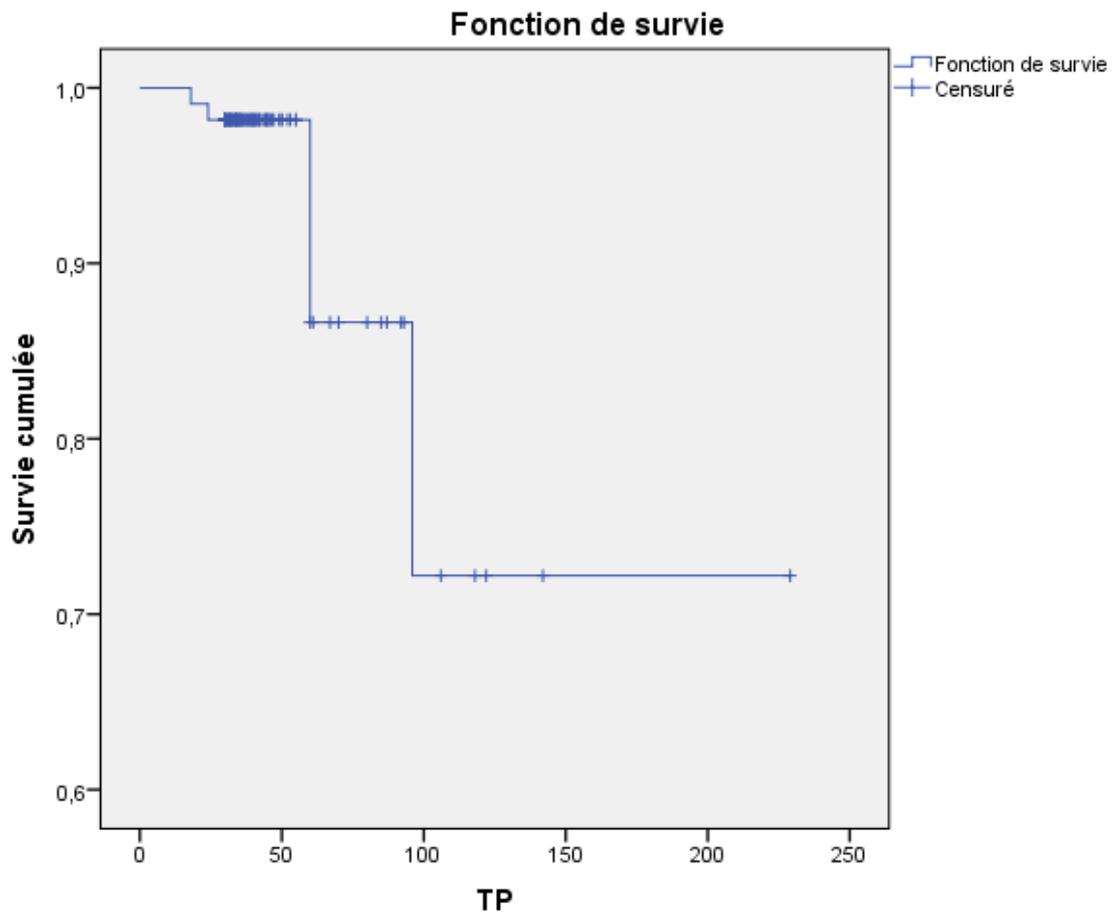


Figure 83 : Survie globale des patients cirrhotiques

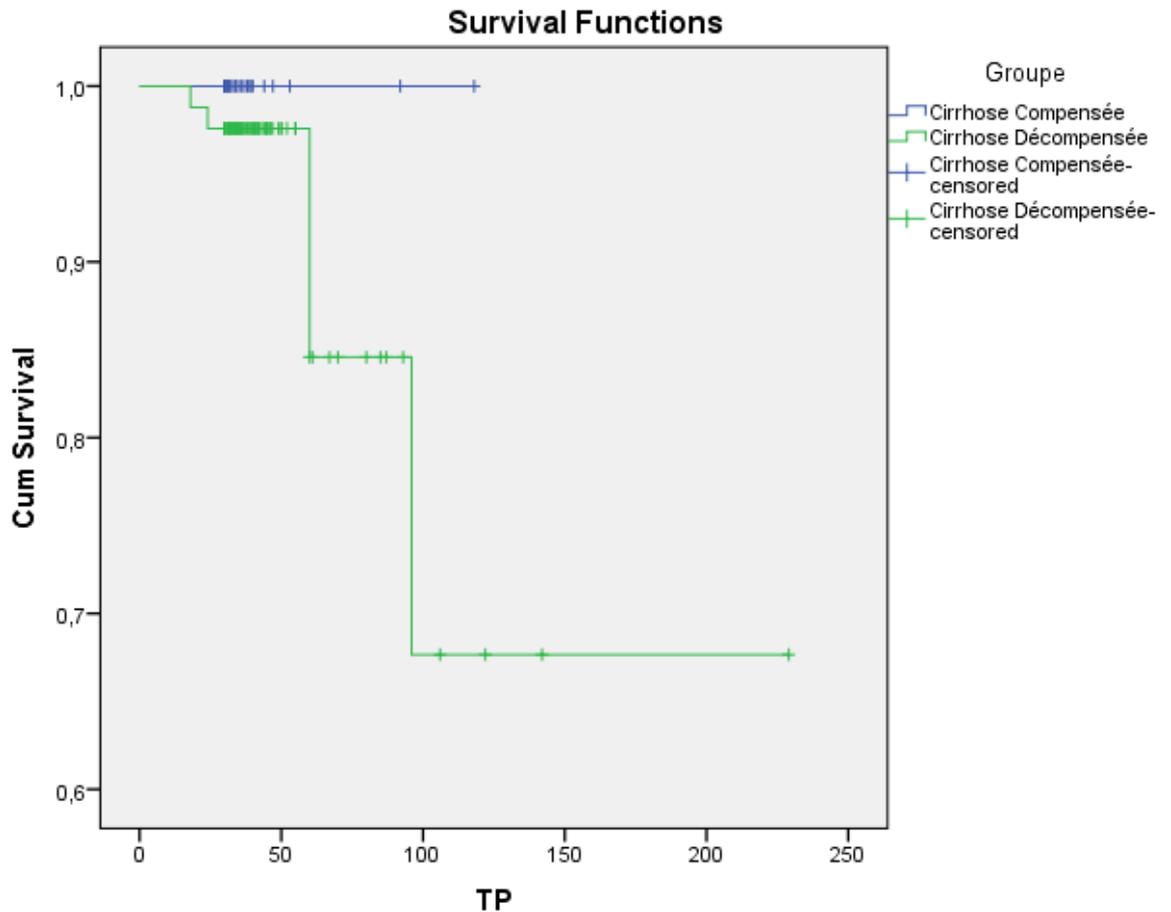


Figure 84 : Survie des patients avec cirrhose compensée VS cirrhose décompensée

En comparant les deux groupes des patients, ceux avec cirrhose compensée et ceux avec cirrhose décompensée, on constate que la probabilité de survie chez nos patients ayant une cirrhose compensée (100% à 8 ans) est nettement supérieure aux patients ayant une cirrhose décompensée dont la survie est de 98%, 85% et 68% respectivement à 2ans, 5ans et 8ans après le diagnostic

## IV. DISCUSSION

Depuis plusieurs années, de nombreuses études concernant l'évaluation du profil évolutif de la cirrhose ont été publiées. D'autres se sont intéressés à rechercher les facteurs prédictifs de la survenue de certaines complications dont la connaissance est primordiale afin de pouvoir proposer une prophylaxie efficace.

Il est à l'évidence que la survenue d'une complication marque un tournant majeur dans l'évolution des patients atteints de cirrhose avec une morbidité lourde et une mortalité non négligeable

La survenue d'une complication nécessite la prise en charge du patient dans une structure d'hospitalisation spécialisée pour traiter la complication, mieux encore la redéfinition de la prise en charge ultérieure comprenant :

/la prévention des récurrences de la complication

/le renforcement du traitement des facteurs aggravants de la cirrhose,

/la correction des facteurs prédictifs de survenue de complications

De nombreuses études montrent l'intérêt grandissant de l'évaluation de certains paramètres clinique, biologique ou morphologique pour identifier des facteurs prédictifs de la survenue des complications et ainsi proposer une surveillance étroite et une prophylaxie plus pointue

A l'heure actuelle, beaucoup de facteurs précipitants la survenue d'une décompensation de la cirrhose sont bien connus, d'autres sont rapportés par des études qui nécessitent une confirmation

Cependant les avis de ces études divergent dans certaines situations ; en effet de nombreuses séries mettent en évidence des facteurs précipitants la survenue d'une décompensation de la cirrhose qui sont bien connus et qui sont validés, alors que l'analyse des données de la littérature est plus nuancée avec des facteurs de risque très peu connus et non encore validés mais qui méritent d'être réévalués par des études de grandes envergures.

Devant l'absence d'étude prospective sur les aspects évolutifs de la cirrhose et surtout des études évaluant les facteurs précipitant la survenue de complications des patients cirrhotiques sous nos climats, Notre étude prospective mono centrique a été réalisée afin de mettre le point à ce sujet en apportant des informations essentielles qui guideront notre conduite pratique

Cent dix patients atteints de cirrhose ont été inclus dans notre étude pour évaluation et suivi régulier sur une durée globale de 02 ans et demi.

L'analyse a comporté l'évaluation des caractéristiques généraux de nos patients, une évaluation des différents paramètres cliniques, biologiques et morphologiques caractérisant nos patients, ainsi qu'une évaluation de la prévalence de la survenue des différentes complications et les facteurs qui ont précipité leurs survenues lors du suivi permettant ainsi de mieux connaître les particularités retrouvées chez nos patients cirrhotiques.

L'âge moyen chez nos 110 patients est de 60 ans avec des extrêmes d'âge allant de 26 à 89 ans, seulement 20 % des patients cirrhotiques ont un âge inférieur à 50 ans, 26% ont entre 51 et 60 ans et plus de la moitié de nos patients ont un âge supérieur à 60 ans. Ceci s'explique en partie par le fait qu'une grande partie de nos patients ne sont pas diagnostiqués à un stade infra clinique ou de cirrhose compensée et ne sont diagnostiqués que des années plus tard lors de la survenue d'une décompensation.

Le sexe Ratio chez nos patients est de 0,95, les deux sexes sont atteints de cirrhose de façon égale avec une nette prédominance des cirrhoses auto-immunes (HAI et CBP) chez les femmes contrastant avec une prédominance des cirrhoses virales C chez les hommes

La cirrhose est le stade ultime de toutes les hépatopathies chroniques caractérisées par une agression hépato biliaire et/ou inflammation, Les causes les plus fréquentes de cirrhose dans le monde sont l'hépatite virale chronique B (VHB) et VHC, la maladie alcoolique du foie, stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD), et l'hémochromatose. [8]

Dans notre étude Le VHC et le VHB chroniques sont les principales causes de cirrhose retrouvés respectivement dans 29% et 12 % des cas, il en est de même

dans certaines régions du monde en particulier dans les régions endémiques comme le sud Est de l'Asie et l'Afrique subsaharienne. [116]

Dans notre étude, la cirrhose alcoolique n'est retrouvée que chez 1% des patients malgré que la consommation excessive d'alcool reste le numéro un des causes de la cirrhose dans les pays occidentaux. Une consommation quotidienne  $\geq 30$  g / jour pour les hommes et  $\geq 20$  g / jour pour les femmes sont considérées comme nuisibles. La consommation chronique de l'alcool peut aussi accélérer la progression naturelle du VHB ou du VHC chronique [117] et de l'hémochromatose. L'abstinence d'alcool est la pierre angulaire du traitement et peut inverser le cours de la maladie. [14]

Dans notre étude, la NASH représente la deuxième cause de cirrhose (10%). La NAFLD est liée à la présence d'un syndrome métabolique associé à l'obésité, au diabète et / ou à l'hypertension artérielle. Un sous-ensemble de ces patients développeront des signes de NASH pouvant entraîner le développement d'une fibrose et par la suite d'une cirrhose, [118,119] Il s'agit d'un problème de santé croissant, en particulier dans le monde occidental. [120]

L'hémochromatose héréditaire est une maladie autosomique récessive caractérisée par une absorption intestinale excessive de fer dans l'alimentation, ce qui entraîne une augmentation pathologique des réserves de fer dans le corps [121]. Des lésions hépatiques chroniques peuvent alors se produire et conduisant à la cirrhose [122].

L'hépatite auto-immune est une maladie rare affectant 16–18 cas pour 100 000 habitants en Europe. Plus de 30% des patients adultes et 50% des enfants ont une cirrhose au moment du diagnostic [123]

La Cholangite biliaire primitive (CBP) et la cholangite sclérosante primitive (CSP) sont deux maladies auto-immunes qui affectent les voies biliaires et peuvent conduire à une fibrose progressive entraînant une cirrhose. [124]

Les autres causes de cirrhose comprennent les hépatites chroniques médicamenteuses, le Syndrome de Budd-Chiari, la maladie de Wilson, le déficit en alpha- antitrypsine, les maladies granulomateuses, l'insuffisance cardiaque droite et maladie veino-occlusive entre autres. [38] Une étiologie spécifique peut être déterminé chez 85 à 90% des patients. [125]

Les principales causes en France sont l'intoxication alcoolique, les hépatites virales chroniques B et C, les stéatopathies non alcooliques et l'hémochromatose, les autres causes sont plus rares (hépatopathies auto immunes, hépatopathies métaboliques « maladie de Wilson », hépatopathies médicamenteuses) [126]

En Allemagne, les causes les plus fréquentes sont les hépatites alcooliques, les stéatopathies non alcooliques suivi par les hépatites virales chroniques B et C [127]

Dans notre étude, toutes les autres causes de cirrhose ont également été retrouvés mais de façon moins fréquente (Médicamenteuse, hémochromatose, HAI, CBP, CSP, BUDD CHIARI). A noter que 18% de nos malades ont une cirrhose cryptogénétique malgré une enquête étiologique exhaustive, ceci est en rapport avec des facteurs indépendants du clinicien à savoir la fiabilité des examens étiologiques biologiques et morphologiques et leurs techniques de réalisations qui pourront être à l'origine de faux négatifs

La cirrhose peut se présenter cliniquement sous forme d'une cirrhose compensée ou décompensée

Dans notre étude la cirrhose est découverte à l'occasion d'une première décompensation dans 25% des cas, parmi lesquels 29% à l'occasion d'une décompensation ascitique et 19% à l'occasion une décompensation hémorragique. Il faut savoir que la cirrhose décompensée est la cirrhose compliquée par une ou plusieurs décompensation (ascite, syndrome hépato rénal, ISLA, encéphalopathie hépatique, hémorragie digestive). La présence de ses décompensations à une grande spécificité mais une faible sensibilité pour le diagnostic de la cirrhose [128]

Dans notre étude, le monitoring et le suivi régulier de certaines hépatopathies chroniques notamment les patients atteints d'hépatite virale B et C a permis de diagnostiquer une cirrhose dans environs 34% des cas.

Dans notre étude la cirrhose compensée est diagnostiquée parfois de façon fortuite (16%), lors de l'exploration de symptômes cliniques non spécifiques (Asthénie 4%, Ictère 11%) Ou d'une perturbation du bilan hépatique dans 10% des cas, il est à noter que la cirrhose compensée peut se manifester par une anorexie et une perte de poids, une fatigue et même une ostéoporose à la suite d'une malabsorption de la vitamine D et d'une carence en calcium [129]. La cirrhose compensée est souvent diagnostiquée de façon fortuite par des examens

de routines biologiques ou imagerie, ou parfois par des symptômes non spécifiques (asthénie, dyspepsie, perte du poids, douleur de l'HCD), plus de 30-40% des patients avec cirrhose compensée restent sans signes cliniques. [130]

Dans notre étude, les signes cliniques retrouvés à l'examen clinique initial sont surtout des signes liés à l'hypertension portale (SPM dans 70% des cas, CVC dans 35% des cas), les signes d'HTP habituellement décrits dans la littérature sont : splénomégalie (SPM), circulation veineuse collatérale (CVC), ascite [21]. Les signes d'IHC peuvent également être présent chez beaucoup de patients, ils sont surtout représentés par les angiomes stellaires, une érythrose palmaire, des ongles blancs, un ictère, un astérixis et un fœtor hépaticus, une gynécomastie chez l'homme, une aménorrhée et une stérilité chez la femme [20]. Les signes cliniques liés à une insuffisance hépatocellulaire retrouvés chez nos patients sont surtout l'Ictère dans 32% des cas, les angiomes stellaires dans 5% des cas et l'érythrose palmaire dans 7% des cas.

Au cours de la cirrhose, le bilan biologique peut être tout à fait normal et n'excluant pas la cirrhose [24]

Les transaminases ne sont pas toujours augmentées, il peut y exister des anomalies dans leur taux mais dont l'importance pourrait dépendre de la nature et de l'activité de la maladie causale [21]

C'est ce qui ressort d'ailleurs dans notre analyse où la cytolyse n'a été retrouvé que chez la moitié de nos patients, les autres patients avaient un taux de transaminase tout à fait normal.

Le rapport ASAT/ALAT a une grande valeur diagnostique puisqu'il s'inverse et devient supérieur à 1 au cours de la cirrhose, la sensibilité de ce signe reste médiocre de plus ce signe ne peut pas être utilisé en cas de maladie alcoolique du foie [26]

De Ritis et al [131] ont proposé le rapport AST / ALT en 1957, 2 ans seulement après la description de ces tests. Williams et Hoofnagle du National Institutes of Health (NIH) ont décrit des résultats très similaires en 1988 : «Dans la majorité des cas d'hépatite virale chronique, le ratio AST / ALT était inférieur à 1,0. Cependant, il existait une corrélation statistiquement significative entre le rapport AST / ALT et la présence de cirrhose. Sur 100 patients atteints d'hépatite

chronique de type B, le rapport AST / ALT moyen était de 0,59 chez les patients sans cirrhose et de 1,02 chez ceux atteints de cirrhose. En outre, le rapport AST / ALT a souvent dépassé 1,0 lorsque la cirrhose est devenue manifeste pour la première fois. Ainsi, la découverte d'un rapport AST / ALT supérieur à 1,0 chez un patient atteint d'une maladie hépatique non alcoolique devrait suggérer la présence d'une cirrhose.

Le groupe de Testa a montré en 1999 qu'un rapport AST / ALT <1 avait correctement classé 170 patients souffrant d'hépatite chronique et classé sept patients présentant une cirrhose comme souffrant d'hépatite chronique. Ainsi, un rapport <1 exclut la cirrhose avec un degré élevé de certitude. Le rapport AST / ALT s'est moins bien comporté chez 171 cirrhotiques ; en effet, 130 avait un ratio > 1, et 41 un ratio <1 [132].

Il est fascinant de noter que 16 ans plus tard, l'un des messages à retenir était identique dans les cours intensifs de l'Association européenne pour l'étude du foie (EASL) 2015 : « Les tests simples et complexes basés sur le sérum ont une valeur prédictive supérieure à 90% excluant la cirrhose, bien qu'ils soient peu prédictifs de la cirrhose » [133]

Notre étude confirme ce constat puisque la majorité de nos malades (89%) ont un rapport ASAT/ALAT > 1

Dans notre étude, l'insuffisance hépato cellulaire qui peut être évaluée par la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation est évaluée par le taux de prothrombine (ou temps de quick) est retrouvée dans 63% des cas (TP bas inférieur à 70%), l'intérêt diagnostique de la baisse du TP qui n'est pas corrigée par un test de Kohler a été soulignée dans plusieurs études, ce paramètre permettait de diagnostiquer la cirrhose avec un degré de probabilité de 95% pour une valeur inférieure à 70% [27]. La diminution des fonctions biliaires entraîne une diminution du métabolisme de la bilirubine et de l'excrétion de la bilirubine conjuguée. Elle se traduit cliniquement par un ictère composé de bilirubine non conjuguée et conjuguée [21]. Dans notre étude un tiers des patients ont un taux de bilirubine élevé. L'électrophorèse des protéines sériques peut montrer une hypoalbuminémie et une hypergammaglobulinémie avec un aspect de bloc bêta-gamma, en relation avec une augmentation polyclonale des IgA [21]. Dans notre série un taux d'albumine bas est retrouvé dans la moitié des cas

Dans notre étude la majorité de nos patient (80%) ont un taux de plaquettes bas inférieur à 150 000, une thrombopénie inférieure à 150000 / mm<sup>3</sup> qui est

souvent le témoin d'un hypersplénisme et qui existe souvent en cas de syndrome d'HTP possède une bonne spécificité pour le diagnostic de la cirrhose mais sa sensibilité reste médiocre [21, 25].

Dans notre étude le risque hémorragique est étroitement corrélé avec le taux de plaquettes, plus le taux de plaquette diminue, plus le risque de survenue d'une décompensation hémorragique augmente  $P=0,0307$ . Plus de la moitié des patients avec un taux de plaquettes inférieur à 50000 ont présenté une décompensation hémorragique au cours du suivi

L'échographie est l'examen d'imagerie de première intention à effectuer chez les patients présentant une suspicion de cirrhose et / ou d'hypertension portale. L'échographie est sûre, peut être répétée facilement, n'est pas chère et est très sensible pour détecter une thrombose dans la veine porte et les veines hépatiques, permettant ainsi un diagnostic différentiel correct des nouveaux cas d'hypertension portale [134].

Les signes de cirrhose à l'échelle grise (mode B) sur les ultrasons comprennent des modifications de la morphologie du foie et des signes d'hypertension portale. La plupart des signes ont une spécificité élevée et peuvent être considérés comme suffisants pour confirmer le diagnostic de cirrhose.

Par ailleurs, la sensibilité de la plupart des signes individuels est faible, ce qui indique qu'un résultat négatif ne peut pas totalement exclure la cirrhose chez les patients présentant une insuffisance hépatique chronique compensée. Le signe le plus précis pour le diagnostic de la cirrhose, qui peut être trouvé même dans les phases précoces et doit toujours être spécifiquement étudié, est la nodularité de la surface du foie [135,136]. Les résultats faussement positifs sont rares mais ont été décrits (par exemple, une hépatite fulminante conduisant à l'effondrement de vastes zones de parenchyme).

La combinaison de la surface nodulaire du foie et de la vitesse moyenne de la veine porte inférieure à 12 cm / s permet une précision de 80% pour la discrimination entre les patients atteints d'hépatite chronique avec fibrose sévère et ceux atteints de cirrhose [137]. Chez les patients présentant une suspicion clinique de cirrhose et de conditions confondantes, la détection d'une surface nodulaire du foie est une excellente méthode non invasive pour régner dans la cirrhose, tandis que la combinaison de l'échographie et de l'élastométrie permet d'obtenir les meilleures performances diagnostiques [136]. De manière similaire

à ce qui a été discuté précédemment en ce qui concerne la cirrhose, la plupart des signes échographiques d'hypertension portale sont spécifiques, mais leur sensibilité est modérée, en particulier dans la cirrhose compensée ; par conséquent, alors que la présence d'un signe ou d'une combinaison de signes permet de confirmer l'hypertension portale, l'absence de signes échographiques ne peut pas exclure ce diagnostic [138,139]. Seuls deux signes sont des signes spécifiques (pathognomoniques) de l'hypertension portale à 100%, à savoir les collatérales porto-systémiques (par exemple, la veine para ombilicale, les collatérales spléno-rénales, etc.) et l'inversion du flux dans le système de la veine porte.

La splénomégalie est généralement associée à l'hypertension portale ; ce signe est plus sensible que les autres, mais moins spécifique. Cependant, l'augmentation de la taille de la rate est un facteur indépendant de prédiction des varices gastro-œsophagiennes dans la cirrhose compensée [140].

D'autres signes incluent une dilatation des vaisseaux du système veineux porte, une absence ou une réduction des variations respiratoires du diamètre de la veine mésentérique supérieure, une vitesse réduite de la veine porte, un indice de congestion accru de la veine porte et une altération du motif doppler dans les veines du foie. Les signes moins fréquemment explorés incluent des modifications dans le schéma d'écoulement artériel des artères hépatiques, spléniques, mésentériques et rénales [141]

Dans notre étude, la taille du foie varie entre normale (50% des cas), un foie hypertrophique (39%) ou un foie atrophique (14%). Aucune corrélation n'est retrouvée entre la taille du foie et la présence ou non de signes d'HTP. La majorité de nos patients ont une SPM avec une taille qui dépasse souvent les 15 cm, un réseau de suppléance est retrouvé à l'échographie chez 35% de nos malades cirrhotiques.

Sur le plan endoscopique le diagnostic précoce approprié des varices œsophagiennes présentant un risque de saignement devrait être établi. La présence de varices est le témoin de l'existence d'une hypertension portale cliniquement évidente [142]

L'endoscopie digestive haute est la méthode de référence pour diagnostiquer la présence de varices gastro-œsophagiennes et identifier les signes de risque de

saignement (grande taille ; signes rouges). Le dépistage endoscopique universel des varices œsophagiennes a été recommandé chez tous les patients chez lesquels une cirrhose avait récemment été diagnostiquée jusqu'en 2015 [142]. Cependant, en raison de l'augmentation de la proportion de patients atteints de cirrhose précoce « ACLD » obtenue par des méthodes de diagnostic non invasives, cette stratégie s'est avérée conduire à un grand nombre d'endoscopies inutiles [143] qui finiraient par diminuer l'observance du patient et augmenter le coût du système de santé. Au cours des 10 dernières années, de plus en plus de preuves concernant les méthodes non invasives (en particulier l'élastométrie) se sont accumulées et se sont révélées utiles pour stratifier le risque d'existence de varices et de varices nécessitant un traitement. Sur la base d'un risque acceptable de 5% de varices manquantes nécessitant un traitement, la conférence de consensus de 2015 de Baveno a recommandé aux patients dont le nombre de plaquettes était normal et la mesure de la dureté du foie par élastométrie < 20 kPa d'éviter en toute sécurité le dépistage par endoscopie [28]. Les articles publiés dans leur intégralité et plusieurs résumés ont confirmé que cette stratégie était sûre et permettait d'éviter 15 à 25% d'endoscopies inutiles. Les patients qui répondent à au moins un de ces critères doivent subir une endoscopie de dépistage afin de détecter les varices à haut risque qui bénéficieraient d'un traitement prophylactique. Il est important de noter que cette stratégie s'applique aux patients bien compensés, tandis que les patients atteints de cirrhose décompensée doivent subir une endoscopie indépendamment de leur nombre de plaquettes et de leur valeur de dureté hépatique, en raison du risque beaucoup plus élevé de varices nécessitant un traitement dans cette population.

L'endoscopie reste nécessaire pour identifier d'autres signes d'hypertension portale, telle que la gastropathie hypertensive souvent à l'origine de saignements mineurs chez les patients atteints de cirrhose. [28]

Dans notre étude, les varices œsophagiennes sont les signes endoscopiques les plus fréquemment observés, La majorité de nos patients (78%) présentent un syndrome d'HTP endoscopique par la présence de varices œsophagiennes, avec une prédominance des grosses varices (VO2 puis VO3 avec 41% et 24% de nos malades respectivement) versus seulement 18% de VO1. A noter que seulement 25% des patients ont des signes rouges.

Les varices œsogastriques sont plus rarement présentes seulement 10% de nos patients ont des GOV1 et 8% des GOV2, même chose aussi pour les varices gastriques isolées qui sont aussi rarement présent chez nos patients et ne sont retrouvés que chez 7% des malades.

En ce qui est de la gastropathie hypertensive La proportion de nos malades présentant une GHTP n'est pas négligeable (35%) cependant, cette GHTP est souvent minime (30 % de nos patients)

Dans notre étude, une corrélation étroite est mise en évidence entre le taux de plaquettes et la possibilité de trouver des varices œsophagiennes ainsi que leurs tailles. Plus le taux de plaquettes diminue, plus le risque de trouver des Varices œsophagienne augmente pour atteindre une prévalence de 100% de présence de varices œsophagiennes lorsque le taux de plaquette est inférieur à 50000 et qui sont majoritairement de grosse varices (VO2 43%, VO3 50 %) avec un P value très significatif  $P= 0,0002$

La cirrhose correspond à la constitution au sein du parenchyme hépatique d'une fibrose annulaire entourant des îlots d'hépatocytes [144] ; plusieurs méthodes non invasives ont été décrits et utilisés pour l'évaluation de la fibrose hépatique

L'APRI qui signifie AST- plaquettes ratio index est calculé de la manière suivante :  $APRI = [\text{niveau d'AST} / \text{LSN}] / \text{nombre de plaquettes} (109 / L) \times 100$  et constitue l'un des panels de marqueurs les plus simples permettant de diagnostiquer une fibrose et une cirrhose significatives avec une précision acceptable [145]. Il a été largement évalué dans le VHC. Une méta-analyse incluant 40 études et un total de 8739 patients atteints du VHC a montré que l'APRI de 0,77 pour cent était compatible avec le diagnostic de fibrose significative ( $\geq F2$ ), 0,80 pour la fibrose sévère ( $\geq F3$ ) et 0,83 pour la cirrhose [146]. Des résultats similaires pour la cirrhose ont été trouvés pour un groupe de patients atteints de VHB chronique [147]. Des études récentes indiquent que l'APRI était comparable à d'autres panels établis, plus complexes, en excluant la fibrose avancée mais non modérée [148,149]. Une méta-analyse de 22 études ( $n = 4266$ ) a montré que les AUROC résumés d'APRI pour les fibroses et cirroses significatives étaient respectivement de 0,76 et de 0,82 [150]. L'APRI calculé chez nos patients est de  $1,7709 \pm DS 1,7167$  (APRI médian de 1,277) plus élevée par rapport à ce qui a été rapporté dans la littérature

Les directives de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sur l'évaluation du degré de fibrose hépatique et de cirrhose chez les patients atteints d'hépatite C suggéraient : « Dans les pays à ressources limitées, le test du rapport Aminotransférase / plaquettes (APRI) ou FIB-4 est utilisé évaluation de la fibrose hépatique plutôt que d'autres tests non invasifs nécessitant davantage de ressources telles que l'élastographie ou Fibrotest ». (Il est à noter qu'il s'agissait

d'une recommandation conditionnelle fondée sur des preuves de faible qualité) [151].

Le FIB-4 est une combinaison de quatre variables simples : AST, ALT, âge et nombre de plaquettes. Il est calculé à l'aide de la formule suivante : Indice FIB-4 = [âge (années) × AST (IU / L)] / [nombre de plaquettes (10<sup>9</sup> / L) × ALT (IU / L)]<sup>1/2</sup>. Il a été initialement évalué chez des patients Co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) / VHC [152]. Les performances de FIB-4 étaient similaires à celles du Fibrotest dans le diagnostic de fibrose avancée et de cirrhose chez les patients atteints du VHC [153], ainsi que dans une étude plus récente portant sur 89 patients atteints du VHB et du VHC [154]. Il était également comparable à APRI, avec des AUROC autour de 0,8 [155] et de 0,73 dans une étude récente portant sur 388 patients [149]. La moyenne du FIB-4 calculé chez nos patients était de 6.6788 +/- DS 5.0525 (FIB-4 médian de 5,3090) largement plus élevée par rapport à ce qui a été rapporté dans la littérature

L'élastographie impulsionnelle (EI) (Fibroscan®) est la méthode d'imagerie la plus répandue actuellement pour la mesure de la fibrose hépatique. Les meilleures performances de l'élastométrie étaient obtenues pour la fibrose sévère (F ≥ 3) et la cirrhose (F = 4) avec des AUROC respectives comprises entre 0,90 et 0,91 et 0,95 et 0,97 [156]. Ainsi lorsque les scores d'élasticité sont compris entre 2,5 et 7 kPa, la fibrose est probablement absente ou minime, lorsque les scores d'élasticité sont compris entre 7 et 9,5 kPa, la fibrose est significative, lorsque les scores d'élasticité sont compris entre 9,5 et 14 kPa, la fibrose est déjà sévère, enfin lorsque les scores d'élasticité sont supérieurs à 14 kPa, une cirrhose est présente [157]

Une des possibilités offertes par le Fibroscan est de pouvoir apprécier la dureté du foie bien au-delà du seuil diagnostique de cirrhose. En effet, chez les malades cirrhotiques, il existe une grande dispersion des valeurs qui vont de 14 à 75 kPa. Cette dispersion des valeurs a-t-elle une signification clinique, en particulier pronostique ? Les résultats de deux études récentes montrent que les valeurs d'élasticité pourraient aider à prédire le risque de décompensation [158] et la présence ou non de signes d'hypertension portale, en particulier de varices œsophagiennes [159]. Dans une étude chez 711 malades atteints de maladies chroniques du foie dont 95 avaient une cirrhose documentée histologiquement [158]. Les valeurs d'élasticité hépatiques étaient corrélées avec la sévérité de la maladie hépatique, tant sur le plan clinique (antécédents d'hémorragie digestive

par rupture de varices œsophagiennes ou d'ascite, carcinome hépatocellulaire, score de Child-Pugh), que biologique (taux de plaquettes, temps de prothrombine, facteur V, albumine et bilirubine) et morphologique (varices œsophagiennes grade 2/3, signes échographiques de dysmorphie hépatique ou splénomégalie). De même, dans l'étude de Kazemi et al. Chez 165 malades cirrhotiques, il existait une bonne corrélation entre les valeurs d'élasticité et la présence de varices œsophagiennes significatives (grade 2/3). [159]

Malheureusement l'élastométrie n'a été réalisée que chez 21% de nos patients ne nous permettant pas d'avoir une évaluation exacte du degré d'élasticité hépatique chez nos patients ni son impact sur le risque de survenue de complications, l'élasticité moyennes calculée chez nos 23 patients était de 17,8891 +/- DS 0,183 avec des extrêmes allant de 9,2 à 47,3

Plusieurs décompensations peuvent se voir au cours de l'histoire naturelle de la cirrhose, Le risque de décès augmente fortement après la 1re décompensation. A noter que la survenue d'un carcinome hépatocellulaire est devenue la complication mortelle la plus fréquente [160]

Les taux de survie à un an des patients atteints de cirrhose varient en fonction du score de Child Pugh (CPT), ainsi le taux de survie pour les classes CPT A, B et C sont respectivement de 100%, 80% et 45% [161]. La classe CPT prédit le développement de complications telles que les hémorragies variqueuses et la réponse des patients à une intervention chirurgicale. En raison de la pénurie de dons de foies, le modèle de maladie hépatique au stade terminal (MELD) a récemment été mis au point afin de permettre une prévision plus précise de la mortalité à court terme [162]. Le MELD permet de prédire au mieux la survie à 3 mois des patients cirrhotiques, indépendamment de la cause. Le modèle est basé sur la créatinine, la bilirubine et le rapport normalisé international (INR), mais n'inclut pas les caractéristiques de l'hypertension portale, telle que l'ascite. Il donne la priorité aux patients les plus susceptibles de décéder sans greffe du foie, tels que ceux présentant une insuffisance hépatorénale. Aux États-Unis, le remplacement du système précédent, qui accordait une grande importance au temps passé sur la liste d'attente, par le MELD a permis de réduire la mortalité sur la liste d'attente sans modification des résultats après la transplantation. Le système fait actuellement l'objet d'un raffinement ultérieur, par exemple pour les points supplémentaires attribués aux patients présentant un carcinome hépatocellulaire et une hyponatrémie inférieure à 130 mEq / mL [163]. La concentration sérique de sodium, qui reflète une maladie hépatique plus avancée, est un facteur pronostique important [164, 165]. L'hyponatrémie est associée à un

dysfonctionnement neurologique, une ascite réfractaire, un syndrome hépatorénal et la mort d'une maladie du foie [166,167]. L'hyponatrémie est un facteur indépendant de prédiction de la survie à 3 et 12 mois [168,169]. Afin de compenser ces limitations, des scores adaptés sont en voie d'évaluation (par exemple : MELD Na+) [170]

Dans notre étude, Une grande proportion de nos malades présente une cirrhose classée CHILD A ou B (respectivement 36 % et 44%) et seulement 20% des patients avec un CHILD PUGH C

Le taux de décompensation de la cirrhose dans notre étude est intimement lié au score de Child Pugh, plus le score est élevé, plus la proportion des malades en décompensation augmente.  $P=0,00018$ .

Au moment de l'inclusion, 23% de nos malades ont déjà présenté une décompensation de la cirrhose

A la fin de l'étude et après un suivi de 02 ans et demi le taux de cirrhose décompensée a atteint 75%, ce qui représente un taux de décompensation de 68% parmi les patients qui avaient une cirrhose compensée à l'inclusion, ce taux est nettement plus élevé par rapport au taux de D'Amico ou le taux de décompensation est de l'ordre de 5 à 7% par an [14]

L'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes (RVO) est la principale cause d'hémorragie digestive haute liée à l'hypertension portale chez les patients atteints de cirrhose. C'est l'une des principales causes de mortalité chez ces malades [171]

Deux théories ont été proposées pour expliquer le saignement variqueux. L'hypothèse d'érosion stipule que l'hémorragie variqueuse résultait d'un traumatisme externe érodant la paroi mince et fragile des varices. L'œsophagite et l'ulcération ultérieure étaient les érosifs les plus couramment suggérés, bien que certains autres facteurs, tels que la déglutition des aliments solides ont également été impliqués. Cependant, cette théorie a été abandonnée à cause du manque de preuves objectives à l'appui [172]. Actuellement, la plupart des auteurs acceptent l'hypothèse de l'explosion, qui suggère que le principal facteur de rupture des varices est la pression hydrostatique accrue à l'intérieur de la varice et

de ses conséquences qui en découlent, en augmentant la taille des varices et en diminuant l'épaisseur de sa paroi. [173,174]

Dans notre étude L'hémorragie digestive est l'une des décompensations les plus fréquentes chez nos malades cirrhotiques, avec une prévalence globale de 33% en 2 ans 1/2 (52% chez les patients ayant une cirrhose décompensée à l'inclusion versus 27 % Chez les patients ayant une cirrhose compensée à l'inclusion), ce taux est légèrement plus élevé aux taux rapporté dans la littérature, dans les séries publiées les saignements variqueux aigus surviennent chez 25 à 40% des patients atteints de cirrhose [68]. Une première décompensation hémorragique survient dans 12% des cas chaque année [175] avec un risque de survenue d'une hémorragie digestive dans les deux ans qui suivent le diagnostic de cirrhose de 20 % [176]. La mortalité globale rapportée dans l'année qui suit une hémorragie est de l'ordre de 30 %. Ce taux est proche de 50 % pour les malades appartenant à la classe C de Child-Pugh [176]

Dans notre étude, le délai moyen de survenue d'une décompensation hémorragique après le diagnostic chez nos patients cirrhotiques est de 20 mois, cette décompensation est révélatrice de la cirrhose dans 17% des cas. Le nombre moyen d'épisode hémorragique durant le suivi est de 2 épisodes

Plusieurs facteurs de risques peuvent favoriser la décompensation hémorragique chez les patients cirrhotiques

Dans notre étude, la taille des varices œsophagiennes est très fortement corrélée au risque de leur rupture, en effet, le risque de rupture des varices œsophagiennes augmente avec la taille de celle-ci ( $P= 0.0002$   $X^2 = 19.5959$ ). Le taux d'hémorragie digestive par rupture de VO atteints les 33% pour les VO2 et 61% pour les VO3. Ceci n'est pas une surprise car plusieurs études antérieures ont rapporté cette relation et qui ont toutes concluent que le risque de saignement est directement lié à la taille des varices. [177,178,179,180]. De nombreux chercheurs ont étudié la taille des varices. Tous ont documenté le fait que les varices plus grandes saignent plus souvent que les varices plus petites. Dans l'étude du club italien d'endoscopie (NIEC), six paramètres endoscopiques étaient significativement liés au saignement variqueux [181]. Deux de ces paramètres étaient la taille et l'emplacement des varices. Les varices plus grandes et plus supérieures avaient un taux de saignement plus élevé. Dans l'étude de Daniela et al 2006, des varices œsophagiennes ont été trouvées chez

40 (76,9%) des patients atteints de cirrhose du foie et d'hypertension portale. De petites varices étaient présentes chez 4 patients (10%), des varices moyennes chez 10 patients (25%) et des varices larges chez 26 patients (65%). Vingt-deux (55%) d'entre eux avaient des saignements variqueux. Des saignements variqueux étaient présents chez 5 patients (50%) présentant une taille moyenne et chez 17 patients (65,38%) présentant de grandes varices. Il n'y a pas eu de saignement chez les patients atteints de petites varices [182]. La seule exception à cette règle est l'étude réalisée par Kock et al. [158], qui ont constaté que 35% des patients avec de petites varices saignaient, alors que seulement 20% des patients avec de grandes varices ont également saigné

Le deuxième facteur prédictif de survenue de la rupture des varices œsophagiennes étant la présence de signe rouge

Dans notre étude une décompensation hémorragique par rupture de Varices est notée chez 80 % des malades présentant des signes rouges versus seulement 16% de décompensation hémorragique en l'absence de signes rouges ( $P=0,000043$   $X^2=37$ ) le risque relatif de survenue de décompensation hémorragique chez nos patients qui ont des signes rouge est de RR 4,7885 et un intervalle de confiance IC (2,8665- 7,9991). La majorité des études publiées confirme cette corrélation et tous les signes rouges sont considérés comme des facteurs de risque de saignement. [160]. Dans l'étude de Daniela et al 2006, l'endoscopie avait révélée des signes rouges chez 85% des patients qui ont présenté un épisode hémorragique [182].

Dans notre étude il n'y a pas de corrélation entre la sévérité du score de child et le risque d'hémorragie variqueuse, ce qui n'est pas toujours le cas dans la littérature ou les résultats des différentes études sont divergent. Dans l'essai randomisé de Mishra 2011, le risque de rupture de varices œsophagiennes augmente avec la sévérité de la cirrhose évaluée par score de child, les patients avec un Child C ont le plus grand risque hémorragique [183] Alors que dans l'étude de Daniela et al 2006, le risque de rupture de varices œsophagiennes était plus important dans le groupe des patients avec un score de Child B (57,89%) et Child A (60%) en comparaison avec le groupe des patients ayant un score de Child C (45%) [181, 182]

Dans notre étude la présence d'un réseau de suppléance est un facteur de risque indépendant de la survenue d'une hémorragie variqueuse, une décompensation

hémorragique par rupture de Varices est noté chez 44 % des malades présentant un réseau de suppléance à l'échographie versus 12 % seulement de décompensation hémorragique en l'absence de réseau de suppléance ( $P=0,0009$   $X^2 =10,8756$ ). Le risque relatif de la survenue d'une décompensation hémorragique en présence d'un réseau de suppléance est de RR 3,4

Ces deux derniers facteurs (taux de plaquettes, le réseau de suppléance) identifiés dans notre étude en corrélation avec un risque hémorragique, n'ont pas été rapportés dans les grandes études et devrait donc être évalués davantage dans des études ultérieures

Dans notre étude on a évalué la valeur prédictive d'un test non invasif pour le diagnostic de varices œsophagiennes ainsi de leur risque hémorragique, il s'agit du ratio numération plaquettaire / SBPD de Giannini, ainsi, le taux d'hémorragie variqueuse est de 41% lorsque le rapport de Giannini était inférieur à 1000 versus seulement 13% d'hémorragie variqueuse chez les patients ayant un rapport de Giannini supérieur à 1000 ( $P = 0,0063$ ). Nos valeurs sont différentes des résultats de plusieurs études qui ont évalué la valeur prédictive de l'indice de Giannini et qui a prédit la présence de varices à la valeur seuil 1847 avec une sensibilité de 95% et une spécificité de 93%, Il a également prédit le saignement des VO à la valeur limite de 4809 avec 50% de sensibilité et 93% de spécificité [184]. Dans notre série, La valeur moyenne du rapport de Giannini est de 576 +/- DS 367 chez les patients ayant présenté un épisode hémorragique, alors qu'il est de 1011 +/- DS 822 chez les patients qui n'ont pas de décompensation hémorragique. L'indice de Giannini paraît une alternative intéressante comme test non invasif de réalisation facile pour évaluer le risque de présence de varices œsophagiennes ainsi que le risque d'hémorragie variqueuse mais dans les valeur seuil méritent d'être évalués par des études de grande envergure

Dans notre étude on a pas pu évaluer la valeur prédictive de l'élasticité hépatique sur la présence de VO et sur leur risque hémorragique vu le faible échantillon des patients chez qui on a pu réaliser une élastométrie. Il faut savoir que l'élastométrie hépatique est un examen en vogue de réalisation facile et qui permet de prédire la présence de varices œsophagiennes, leur taille, ainsi que le risque hémorragique. Depuis les dernières recommandations BAVENO IV l'élastométrie pourrait être utiliser comme test non invasif de dépistage des VO. Les patients avec une mesure de l'élasticité hépatique  $< 20$  kPa et un taux de plaquettes  $> 150000$  /mm<sup>3</sup> ont un très faible risque d'avoir des VO et/ou gastriques qui requièrent une prophylaxie. Chez ces patients, une surveillance

annuelle du taux de plaquettes et la réalisation d'une mesure de l'élasticité hépatique sont proposées avec un dépistage endoscopique seulement si ces seuils sont franchis [185]. Dans plusieurs études antérieures, les valeurs de l'élasticité hépatique <19 kPa étaient très prédictives de l'absence de VO significatif ( $\geq$  grade 2), les valeurs seuils pour la présence de VO grades 2 et 3 sont respectivement de 27,5 à 35 kPa et la valeur limite pour le saignement œsophagien est de 62,7 kPa [185,186]. Une autre étude avait établi une valeur seuil de 50,7 kPa pour le risque de saignement. Une valeur seuil supérieur à 64 kPa est en corrélation avec une VPP > 90%, ce qui signifie que ces patients ont un risque très élevé de saignement malgré une prophylaxie primaire au propranolol, ce qui a incité certains à recommander la ligature prophylactique chez les patients avec des Valeurs d'élasticité supérieure à 64 kPa [187]

D'autres paramètres ont été rapporté comme des facteurs d'augmentation significative du risque de saignement variqueux dans l'étude NIEC, il s'agit de l'ascite, l'hyperbilirubinémie, l'hypoalbuminémie et un TP bas [181]. Tous ces paramètres ne ressortent pas dans notre étude

L'une des autres décompensations les plus fréquentes au cours de la cirrhose est l'ascite, sa survenue au cours de la cirrhose représente un tournant évolutif de la maladie et précipite l'indication à une transplantation hépatique [188].

Dans notre étude, La décompensation ascitique est la complication la plus fréquente chez nos malades cirrhotiques, La majorité des études s'alignent également sur le fait que l'ascite est la décompensation la plus fréquente au cours de la cirrhose [188], dans notre étude le taux de décompensation ascitique est de 48% au cours des 02 ans et demi de suivi (64% chez les patients ayant une cirrhose décompensée à l'inclusion versus 43 % Chez les patients ayant une cirrhose compensée à l'inclusion), ce taux est beaucoup plus élevé au taux rapporté dans la littérature où 5 à 10% des patients atteints de cirrhose compensée développeront une décompensation ascitique chaque année. Au bout de 10 ans d'évolution on estime que la moitié des malades atteints de cirrhose compensée développeront une décompensation ascitique [188]

Dans notre étude, le délai moyen de survenue d'une décompensation ascitique après le diagnostic de la cirrhose est de 16 mois, cette décompensation est révélatrice de la cirrhose dans 22% des cas. Le nombre moyen d'épisode de décompensation ascitique durant le suivi est de 1 épisode. Dans la moitié des

cas, l'ascite est de grande abondance et seulement dans 8% des cas l'ascite est de Grade 1 découverte à l'occasion d'une échographie abdomino pelvienne

L'évaluation initiale d'un patient présentant une ascite devrait inclure les antécédents, l'examen physique, une échographie abdominale et une évaluation en laboratoire de la fonction hépatique, de la fonction rénale, des électrolytes sériques et urinaires, ainsi qu'une analyse du liquide ascitique. Le Club International d'Ascites a proposé de lier le choix du traitement des ascites simples à une classification des ascites sur la base d'un critère quantitatif. Les auteurs des directives actuelles sont d'accord avec cette proposition. Une paracentèse diagnostique accompagnée d'une analyse appropriée du liquide ascitique est essentielle chez tous les patients pour lesquels une ascite était recherchée avant tout traitement afin d'éliminer les causes d'ascite autres que la cirrhose et d'éliminer la péritonite bactérienne spontanée (ISLA) de la cirrhose. Lorsque le diagnostic de cirrhose n'est pas cliniquement évident, l'ascite due à l'hypertension portale peut facilement être différenciée de l'ascite liée à d'autres causes grâce au gradient albumine sérique – ascite (GASA). Si le GASA est supérieur ou égal à 1,1 g / dl (ou 11 g / L), l'ascite est attribuée à l'hypertension portale avec une précision d'environ 97% [37, 38]. La concentration totale en protéines du fluide ascitique doit être mesurée pour évaluer le risque d'ISLA, car les patients dont la concentration en protéines est inférieure à 15 g / L ont un risque accru de ISLA [39]. Un nombre de neutrophiles devrait être obtenu pour écarter l'existence d'une ISLA [189]. L'inoculation de liquide ascitique (10 ml) dans des flacons d'hémoculture doit être réalisée au lit chez tous les patients. D'autres tests, tels que l'amylase, la cytologie, la PCR et la culture des mycobactéries ne doivent être effectués que lorsque le diagnostic n'est pas clair ou en cas de suspicion clinique de maladie pancréatique, d'affection maligne ou de tuberculose [190, 191].

Plusieurs facteurs de risques peuvent favoriser la décompensation ascitique chez les patients cirrhotiques

Dans la littérature plusieurs facteurs précipitant une décompensation ascitique ont été rapporté notamment des apports sodés excessifs, quoi que l'utilisation prophylactique de la restriction en sel chez les patients qui n'ont jamais eu d'ascite n'est pas étayés par des preuves. Cependant une restriction alimentaire en sodium peut entraîner la résolution de l'ascite chez environ 10% des patients [192], en particulier chez ceux présentant le premier épisode d'ascite

La prise de médicament favorisant la rétention sodée, augmentant la vasodilatation périphérique ou compromettant la fonction rénale, une poussée évolutive de la maladie causale, la survenue d'une hémorragie digestive, d'une infection, ou d'un carcinome hépatocellulaire ont également été rapporté comme facteurs prédictifs de la survenue d'une décompensation ascitique [193]

Dans notre étude, aucun de ces facteurs n'a été corrélé avec la survenue d'une décompensation ascitique

Dans notre étude, le risque de décompensation ascitique chez les patients cirrhotiques augmente avec l'augmentation du score de Child Pugh ( $P=0.0006$ ). Le taux de décompensation ascitique est d'environ 20% pour les stade A, 60% à 70 % pour les stade B et de 100% pour les stade C de Child Pugh

Nos résultats s'alignent avec les données de la littérature qui convergent toutes sur le fait que le score de child pugh C est un facteur prédictif indépendant de survenue d'ascite au cours de la cirrhose [194]

Dans notre étude, le même constat concernant la relation entre la présence d'un réseau de suppléance et le risque d'hémorragie digestive est constaté avec le risque de décompensation ascitique. En effet, la présence d'un réseau de suppléance est un facteur de risque de la survenue d'une décompensation ascitique avec un risque relatif RR 2,1. Chez nos patients cirrhotiques une décompensation ascitique est noté chez 60 % des malades présentant un réseau de suppléance a l'échographie versus 28 % seulement de décompensation ascitique en l'absence de réseau de suppléance ( $P=0,0018$ )

D'autres études se sont intéressées à rechercher des facteurs de risque de survenue d'une ascite réfractaire, les facteurs de risque identifiés dans ce contexte étaient représentés par l'âge supérieur à 60 ans, la présence d'une encéphalopathie hépatique, un taux faible de protéines dans le liquide d'ascite et un score de MELD élevé. [194]

Dans notre étude, l'âge des patients n'est pas corrélé avec le risque de décompensation ascitique, il en est de même en ce qui concerne la présence d'une encéphalopathie hépatique, le taux de protéines dans le liquide d'ascite et le score de MELD qui n'étaient pas corrélés aussi avec le risque de survenue d'une décompensation ascitique chez nos patients

Une infection spontanée du liquide d'ascite (ISLA) est une complication fréquente au cours de la cirrhose, représentant 10 à 30 % des infections bactériennes chez les malades hospitalisés. La prévalence de l'ISLA chez les patients ambulatoires est de 1,5 à 3,5% et 10% chez patients hospitalisés [195]. La translocation bactérienne est le principal mécanisme pathogénique de l'ISLA [51]. Trois facteurs augmentent la translocation bactérienne : l'augmentation de la perméabilité intestinale, des modifications de la flore intestinale et une baisse des défenses immunitaires locales [51]. Les bactéries les plus susceptibles de transloquer dans les ganglions mésentériques sont les bacilles à Gram négatif, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, et d'autres entérobactéries. Il existe une incidence croissante d'ISLA dues à des Cocci à Gram positif [196]. Très rarement, il s'agit d'infections fongiques. La flore intestinale est variable chez les patients atteints de cirrhose, et la prévalence des entérobactéries pathogènes est accrue. De plus, la pullulation bactérienne du grêle est plus fréquente chez les malades atteints de cirrhose, en raison d'une diminution de la motilité intestinale, d'une entéropathie portale. La pullulation bactérienne est nécessaire à la translocation bactérienne, mais pas suffisante. Les défenses locales sont diminuées, avec une baisse du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles, une diminution de l'activité opsonisante de l'ascite, une diminution de la fraction C3 du complément. La concentration de l'ascite en protides reflète l'activité opsonisante, une faible concentration inférieure à 15 g/L étant associée à un risque plus élevé d'ISLA [197].

Dans notre étude l'ISLA est une complication assez rare chez nos malades cirrhotiques, survenant avec un taux global de 4%, cette prévalence est la même dans les deux groupes de patients inclus, ceux avec une cirrhose décompensée à l'inclusion et ceux ayant une cirrhose compensée à l'inclusion. Plusieurs études ont rapporté un taux d'ISLA d'environ 8% à 28% chez les patients avec cirrhose décompensée avec un taux de récurrence à 6 mois de l'ordre de 40% et qui peut atteindre 70% à 1 an [198]. Dans notre étude, il n'a pas été noté de récurrence de l'ISLA mettant en avant la stratégie de prophylaxie secondaire systématiquement appliquée chez nos patients.

Dans notre étude Le délai moyen de survenue d'une ISLA après le diagnostic est de 21,5 moi. L'ISLA est révélatrice de la cirrhose dans 0,8 % des cas.

Après un premier épisode d'ISLA, la mortalité hospitalière varie de 10 % à 50 % [199], et la mortalité à un an varie selon les périodes, les études, et les facteurs de risque entre 31 % et 93 % [199]. A noter que quand elle a été décrite pour la

première fois, la mortalité dépassait les 90% mais elle a été réduite à un taux de mortalité à 1an à 20% avec un diagnostic et un traitement précoces [199]

Plusieurs facteurs de risques peuvent favoriser la survenue d'une ISLA qui ont été rapportés dans différentes études, certains de ces facteurs sont actuellement bien connus, d'autres sont moins bien étudiés et qui méritent une évaluation ultérieure

Dans notre étude, tous nos patients cirrhotiques décompensés et compliqués d'ISLA ont un taux de bilirubine supérieur à 20 mg / dl ( $P= 0,0242$ ). Plusieurs études ont mis l'accent sur le taux de bilirubine supérieur à 54  $\mu\text{mol/L}$  (30 mg/dl) comme facteur prédictif indépendant de survenue d'une ISLA et ceci indépendamment du score de Child Pugh qui lui aussi a été rapporté comme facteur prédictif de survenue d'ISLA [200]. Dans l'étude de Yuan 2018, le score de Child Pugh était un des facteurs indépendants du risque de survenue d'ISLA avec un risque plus accru pour les patients avec un Child Pugh C [201], cependant, dans notre étude il y'a pas de corrélation entre la sévérité de la cirrhose évaluée par le score de Child Pugh et le risque de survenue d'une ISLA, ceci pourrait être expliqué par le faible échantillon de notre population d'étude

Dans notre étude, le SHR est identifié comme facteur de risque de la survenue d'une ISLA avec un risque relatif RR de 63. L'ISLA est noté chez 60 % des malades présentant un SHR versus seulement 0,95% d'ISLA en l'absence de SHR ( $P=0,00018$ ). Le SHR n'a pas été rapporté comme facteur de risque d'infection du liquide d'ascite dans les grandes séries publiées (quoi que la présence d'une insuffisance rénale définie par une créatininémie 105  $\text{mmol/L}$  ou urémie supérieure ou égale à 8,9  $\text{mmol/L}$  soit une indication à une prophylaxie primaire de l'ISLA lorsque le taux d'albumine dans liquide d'ascite est inférieur à 15g/L) [202] et notre résultat mérite d'être évalué et confirmé par des études ultérieures

Dans notre étude il n'a pas été retrouvé une corrélation entre le taux d'albumine dans le liquide d'ascite et le risque de survenue d'une ISLA. Ceci n'est pas exceptionnel puisque l'analyse d'une cohorte faite par Avik Majumdar et publiée dans le Journal of hepatology avait conclu qu'un taux faible de protides dans le liquide d'ascite n'augmente pas le risque de survenue d'une ISLA [203]. Mais malgré cette exception qui échappe à la règle, la majorité des études sont d'accord sur le fait qu'un taux bas d'albumine dans le liquide d'ascite serait

associé à un risque plus élevé d'ISLA, c'est le cas de l'étude de Yuan en 2018 dont les résultats ont suggéré que le taux d'albumine dans le liquide d'ascite était un autre facteur de risque indépendant de cirrhose du foie compliquée d'ISLA, conformément à une autre étude. La probabilité d'ISLA quand la concentration d'ascite en albumine est inférieure à 10 g / L chez les patients atteints de cirrhose du foie était 9 fois plus élevée que quand la concentration est supérieure à celle de 10 g / L, ce qui suggère que la diminution de la concentration de protéines en ascite était un facteur de risque pour l'ISLA. Récemment un taux de 15g/L d'albumine dans le liquide d'ascite a été fixé comme seuil du risque d'ISLA mais ce facteur doit être associé à d'autres facteurs pour indiquer une prophylaxie primaire de l'ISLA [201].

Plusieurs autres facteurs de risque ont été décrits dans la littérature mais qui n'étaient pas corrélés avec un risque de survenue d'ISLA chez nos patients et qui resteront toujours intéressants à évaluer :

/Hyponatrémie : Les patients atteints de cirrhose décompensée présentaient le risque le plus élevé de développer une ISLA lorsque le taux de sodium sérique était inférieur à 125 mmol / L. [201]

/Hémorragie digestive : l'hémorragie par saignement gastro intestinal supérieur est un autre facteur de risque indépendant de la cirrhose compliquée d'ISLA. Cette dernière survient chez 25% à 65% des patients présentant un saignement gastro-intestinal [201, 204, 205].

/ Une altération de l'immunité innée comme en témoignent des polymorphismes des gènes NOD2 [246] et TLR2, essentiel pour la reconnaissance bactérienne et la défense cellulaire [247], expose à l'augmentation du risque d'ISLA chez un patient atteint de cirrhose. Un faible taux de 25(OH)D3 est associé à un risque accru d'infection bactérienne et en particulier d'ISLA [206].

/ Les IPP : Il existe une association entre l'infection du liquide d'ascite et la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons, qui facilitent la pullulation bactérienne du grêle. Quatre études rétrospectives ont été réalisées, et une méta-analyse a montré un risque 2,7 fois supérieur d'ISLA en cas d'utilisation d'IPP [207]. Dans une étude prospective multicentrique chez 188 patients cirrhotiques hospitalisés pour une infection, l'utilisation d'IPP était associée à un risque significativement

supérieur de réinfections, incluant l'ISLA, dans les 6 mois suivant l'hospitalisation (OR 2,94) [208]. L'utilisation des IPP au long cours chez les malades atteints de cirrhose devrait être limitée aux indications strictes et dont le bénéfice a été prouvé.

Le syndrome hépato rénal est aussi une complication connue chez les patients cirrhotiques décompensés d'une ascite. La prévalence évaluée dans une série espagnole de 263 patients cirrhotiques ascitiques était de 7,6 % durant une période moyenne de suivi de 41 mois [43]. Même si les vrais cas de SHR ne sont pas fréquents, il n'en demeure pas moins comme étant l'évènement le plus dramatique de l'histoire naturelle de la cirrhose avec une évolution fatale invariable au cours d'une survie moyenne de quelques jours si le patient n'est pas traité [44].

En 1988, Schrier et al. [209] proposait « l'hypothèse de vasodilatation artérielle périphérique » comme une explication à la rétention hydro sodée anormale chez les patients cirrhotiques. De nombreuses preuves suggèrent que le SHR est d'origine fonctionnelle vu l'absence d'anomalies histologiques rénales significatives, sa réversibilité après une greffe du foie et l'amélioration ou la normalisation de la fonction rénale après un traitement pharmacologique par vasoconstricteurs et albumine.

La principale cause d'insuffisance rénale fonctionnelle dans la cirrhose est une altération de la fonction circulatoire caractérisée par une réduction de la résistance vasculaire systémique due à une vasodilatation artérielle splanchnique liée à une hypertension portale [210, 211, 212]

Aux premiers stades de la maladie, lorsque les patients sont encore asymptomatiques, l'hypertension portale est modérée et la résistance vasculaire systémique ne diminue que légèrement. À ce stade de la cirrhose, le volume sanguin artériel et la pression artérielle sont maintenus dans les limites de la normale par une augmentation du débit cardiaque [210].

Cependant, aux stades avancés de la cirrhose, il existe une vasodilatation artérielle splanchnique progressive conduisant à une réduction marquée du volume sanguin artériel efficace, qui ne peut être compensée par une augmentation du débit cardiaque. Dans ce contexte, afin de maintenir la pression artérielle dans les limites de la normale, il y'a activation des systèmes vasoconstricteurs systémiques, y compris le système rénine – angiotensine, le système nerveux sympathique et, aux stades avancés, une hypersécrétion non osmotique de la vasopressine [211].

L'activation des systèmes vasoconstricteurs a des effets positifs puisqu'ils aident à maintenir un volume sanguin artériel efficace, mais ils ont des effets néfastes sur les reins, en particulier une rétention d'eau sans sodium et sans soluté conduisant au développement d'une ascite et d'un œdème, et une hyponatrémie hyper volumique [211].

Dans la cirrhose avancée, l'activité accrue des systèmes vasoconstricteurs induit une vasoconstriction rénale intense conduisant à la réduction du débit de filtration glomérulaire et au développement du SHR. À ces stades, on observe également une diminution du débit cardiaque, probablement liée à une cardiomyopathie cirrhotique, qui contribue également à une insuffisance artérielle extrême caractéristique du SHR [210, 211, 212].

La fréquence de l'insuffisance rénale après une infection bactérienne traitée et guérie, notamment l'infection du liquide d'ascite, chez le patient cirrhotique [213, 214] a soulevé le rôle de réponse du syndrome inflammatoire systémique (SIRS) dans la pathogenèse de la vasodilatation chez ces patients.

Il est admis que l'augmentation de la translocation bactérienne intestinale au cours de la cirrhose est une conséquence directe de l'hypertension portale. Cette translocation est suivie de la production par les cellules mononucléées de diverses cytokines telles que le TNF et l'interleukine 6 [215, 216]. Le TNF et les endotoxines activent à la fois la nitrite oxyde synthétase (NOS) endothéliale, entraînant une vasodilatation plus poussée de la circulation splanchnique [217]. Ainsi, Chez les patients [218] avec cirrhose, le traitement par norfloxacine, un antibiotique utilisé pour la décontamination intestinale, diminue la production de TNF et les symptômes du syndrome « hyperdynamique ». Il a également été décrit une augmentation de l'angiogenèse associée à une augmentation des taux plasmatiques de VEGF [219, 220] et participant à l'aggravation des anomalies des circulations portale, splanchnique et systémique. Toutes ces anomalies concourent à favoriser la survenue d'une insuffisance rénale au cours de la cirrhose. [221]

Dans notre étude, le taux de survenue du SHR est légèrement différent par rapport aux données de la littérature. Le SHR chez nos patients cirrhotiques est une complication assez rare de l'ordre de 5% (8% chez les patients ayant une cirrhose décompensée à l'inclusion versus 4% chez les patients ayant une cirrhose compensée à l'inclusion) durant une période moyenne de suivi de 30 mois, ce qui représente un taux global de 9,5% de SHR chez les patients cirrhotiques en décompensation ascitique. Dans la série marocaine de Knidri 2012, portant sur une population de 232 cirrhotiques et dont l'objectif était

d'évaluer la fréquence, les facteurs prédictifs et le pronostic du SHR. Durant la période de l'étude qui s'est étalée sur 7 ans, le SHR a compliqué 15% des cirrhoses avec ascite [222]

Dans notre étude, le délai moyen de survenue du SHR après le diagnostic chez nos patients cirrhotiques est de 34 mois +/- DS 30,5, avec d'un délai minimal de survenue après le diagnostic de 2 mois

Le SHR peut se développer de façon spontanée sans aucun facteur précipitant identifiable. Cependant dans d'autres groupes, le SHR apparait en association avec des conditions altérant la fonction circulatoire causée par une vasodilatation extra rénale [46]

Le facteur de risque le plus fréquent qui serait à l'origine du développement d'un SHR sont les infections bactériennes, en particulier l'ISLA [46]. Plusieurs études ont rapporté dans le passé une ISLA comme facteur précipitant de la survenue d'un SHR, avec des taux qui varient selon les différentes études ; dans l'étude de Knidri 2012, une ISLA a été identifiée comme facteur précipitant d'un SHR dans 23% des cas [222]. Cette notion a été récemment mise en question dans les nouveaux critères diagnostic du SHR où il faudrait désormais exclure une ISLA pour pouvoir retenir le diagnostic d'un SHR.

Dans notre étude, Un autre facteur précipitant la survenue d'un SHR identifié chez nos patients est la prise d'un traitement bêta bloquant qui a été prescrit comme traitement prophylactique de la rupture des varices. Tous nos malades qui ont présenté un SHR étaient sous bêtabloquants, et aucun des patients qui ne recevait pas de traitement bêta bloquant n'avait présenté de SHR ( $P=0,001$ ), cette relation est purement statistique et non pas physiopathologique.

La prise de certains médicaments a longtemps été décrite comme facteur précipitant la survenue d'un SHR, un traitement diurétique avec diurèse excessive [223] pourrait en être la cause. Même chose également en ce qui concerne les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui ont comme propriété d'inhiber la synthèse des prostaglandines rénales avec risque d'augmentation de la vasodilatation chez les patients cirrhotiques décompensés d'ascite [54]. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les antagonistes [55] des récepteurs  $\alpha 1$ -adrénergiques [56] peuvent aussi induire des lésions artérielles et précipiter la survenue d'un SHR. Il est à rappeler aussi que les aminosides sont

associés à une incidence élevée de néphrotoxicité et peuvent anticiper un SHR chez les patients cirrhotiques en décompensation ascitique [57].

L'administration de produit de contraste iodé peut provoquer une insuffisance pré-rénale par vasoconstriction rénale, en particulier chez les sujets hypovolémiques [58]. Les cirrhotiques ascitiques peuvent donc être considérés comme à risque de développer une insuffisance rénale au décours d'une injection de produit de contraste [59, 224].

La majorité de ces médicaments n'ont pas été retrouvés chez nos patients, de même que le traitement diurétique qui n'a pas été corrélé avec un risque de survenue de SHR, et le seul médicament qui pourrait être corrélé avec un risque plus élevé de SHR dans notre étude reste un traitement à base de bêta bloquant, chose qui n'a pas été rapportée par des études antérieures et qui nécessite d'être réévaluée dans d'autres études.

Les autres facteurs de risque de survenue d'un SHR décrits dans la littérature mais qui n'ont pas été retrouvés dans notre série sont :

/Hémorragie digestive : le SHR reste rare au cours des décompensations hémorragiques, le taux rapporté dans la littérature varie entre 10% et 14% [49, 222]. Le mécanisme dans ce cas serait plutôt lié à une hypovolémie et non pas un vrai SHR [49]

/La compensation volumique insuffisante par l'albumine après des ponctions d'ascite de grands volumes. Cette situation peut déclencher le développement d'un SHR chez environ 9 à 15% des patients selon les différentes séries publiées [49, 222]. La recommandation d'administrer l'albumine par voie intraveineuse après une paracentèse à grand volume est justement justifiée pour prévenir le développement d'un SHR [52]

L'hyponatrémie du cirrhotique est fréquente, elle survient chez environ 30% des patients cirrhotiques qui ont une décompensation ascitique [225] et touche respectivement 50, 22 et 6% des patients pour des natrémies inférieures à 135, 130 et 125 mmol/l [226]. Dans notre étude, L'hyponatrémie est une complication relativement rare chez nos malades cirrhotiques, avec une prévalence globale de 12% (8% chez les patients ayant une cirrhose décompensée à l'inclusion versus 4% Chez les patients ayant une cirrhose compensée à l'inclusion), un taux qui est plus bas par rapport à ce qui est rapporté dans la littérature. La totalité de nos patients avec hyponatrémie sont des patients avec cirrhose décompensée. Une

grande majorité de nos malades (69%) ont une hyponatrémie  $< 135$  mmol/l versus respectivement 23 et 8% des patients avec des natrémies inférieures à 130 et 125 mmol/l.

Le mécanisme le plus fréquent (90 %) de l'hyponatrémie du cirrhotique est une hyponatrémie associée à une augmentation de la volémie et, dans une minorité des cas (10%), une hyponatrémie associée à une diminution de la volémie [227]. Contrairement à l'hyponatrémie hypervolémique, l'hyponatrémie hypovolémique est caractérisée par l'absence fréquente d'ascite et d'œdème. Elle est causée par une balance négative prolongée de sodium avec perte marquée de liquide extracellulaire souvent due à un traitement diurétique excessif [228].

Une hyponatrémie profonde peut entraîner une encéphalopathie ou une aggravation de celle-ci pour des valeurs inférieures à 125 mmol/l, même si les données de la littérature sont rares [229]. En revanche, les autres complications neurologiques semblent plus rares chez le patient cirrhotique (céphalées, convulsions, déficits moteurs, engagement intracérébral), du fait probablement de l'évolution lente et des modifications préexistantes des compartiments extra- et intracellulaires. La correction trop rapide ( $> 10$  mmol/l/j) d'une hyponatrémie sévère ( $< 120$  mmol/l) expose à la survenue de complications neurologiques irréversibles comme la myélinolyse centropontine [230]. Enfin, la survenue d'une hyponatrémie est un facteur pronostique péjoratif chez le patient cirrhotique, notamment en attente de transplantation hépatique [231]. En revanche, il est probable que, dans ce cas, la correction de l'hyponatrémie ne modifie pas l'histoire naturelle de la maladie, même si la prise en charge s'en trouve simplifiée.

Dans notre étude, il existe une corrélation entre le score MELD et le taux d'Hyponatrémie, ainsi la moyenne du score MELD est respectivement de 18, 26 et 34 pour des natrémies inférieures à 135, 130 et 125 mmol/l, ce constat supporte l'hypothèse que l'hypo natrémie est associée à un mauvais pronostic. L'analyse des données de la littérature confirme cette hypothèse, Les patients qui ont une hyponatrémie ont un mauvais pronostic, car elle est associée à une mortalité accrue [232, 233] à une morbidité, notamment par des complications neurologiques, [234, 235] et une survie réduite après TH [236]. L'hyponatrémie de dilution est associée à un plus mauvais pronostic puisqu'elle est souvent associée à une ascite et précède l'installation d'un SHR et contribue à l'installation d'une encéphalopathie hépatique avec altération importante de qualité de vie, contrairement à l'hyponatrémie hypovolémique dont le pronostic est meilleur [237]

L'encéphalopathie hépatique est l'une des complications les plus débilantes de la cirrhose qui altère considérablement la qualité de vie des patients avec un coût socioéconomique élevé [80].

Dans notre étude, L'encéphalopathie hépatique est notée chez 14% de nos patients cirrhotiques (32% chez les patients ayant une cirrhose décompensée à l'inclusion versus 8% seulement chez les patients ayant une cirrhose compensée à l'inclusion) et représentant ainsi 19% de l'ensemble des complications ayant survécu chez nos patients cirrhotiques durant une période de 30 mois, ce taux reste relativement bas par rapport aux données des différentes séries publiées. La prévalence de l'encéphalopathie hépatique cliniquement évidente dans une population de patients cirrhotiques est de 30 à 45%, un taux de 10 à 50% a été rapporté chez les patients avec TIPS et un taux de prévalence de 60 à 80 % sous une forme minime. L'incidence annuelle d'encéphalopathie clinique est estimée à 20 %. [81]. L'encéphalopathie constitue une complication grave de la cirrhose dans la mesure où, parmi les patients déclarant leur premier épisode, la mortalité est de 42 à 64 % à 1 an, 85 % à 5 ans. Dans l'étude américaine faite par Bustamante, le taux de survie à 1 an était estimé à 42% et à 3 ans le taux de survie été estimé à 23% [82].

Dans notre étude, le délai moyen de survenue d'une encéphalopathie hépatique après le diagnostic est de 37,5 mois +/- DS 32,15, cette décompensation neuro psychique est révélatrice de la cirrhose dans 2% des cas

Dans la majorité des cas l'EH est aiguë et déclenchée elle-même par un facteur précipitant. Mais malgré une meilleure compréhension de l'EH, de ses facteurs déclenchants et de sa prise en charge, la mortalité reste élevée. [238]

Dans notre étude, plusieurs facteurs de risque sont identifiés comme directement lié au risque de survenue d'une EH

Dans notre étude, le score de Child Pugh est l'un des facteurs qui sont corrélés avec le risque de survenue d'une encéphalopathie hépatique, au stade de Child A aucun patient n'a présenté d'EH, cette dernière est présente à partir du stade B de CHILD PUGH (P= 0.00193). Cette notion est déjà bien connue dans les différentes études qui avaient rapporté une relation étroite entre les deux paramètres, ainsi plus la sévérité de la cirrhose évaluée par le score de Child Pugh est élevée, plus il y'a un risque de faire une décompensation neuro

psychique et ceci est d'autant plus important en présence d'autres facteurs précipitant la survenue d'une EH [239].

Dans notre étude, la présence d'une ISLA est un facteur de risque de la survenue d'une EH avec un risque relatif RR de 6,6. L'EH est notée chez 75 % des malades présentant une ISLA versus seulement 11,32% d'EH en l'absence d'ISLA ( $P=0,00018$ ). Il faut savoir que la présence d'une infection bactérienne et surtout d'une ISLA est un facteur précipitant la décompensation neuro psychique, ce facteur a toujours été rapporté dans les différentes études mettant l'accent sur les facteurs de risque de décompensation chez le cirrhotique. Dans l'étude de Benhaddouche 2007, une infection a été identifiée comme facteur de risque d'EH chez 65,6% des patients présentant une décompensation neuro psychique. [238]

Dans notre étude, l'autre facteur de risque de survenue d'EH identifié chez nos patients cirrhotiques est la présence d'un SHR avec un risque relatif RR de 5,25. L'EH est notée chez 60% des patients présentant un SHR versus seulement 11,43% d'encéphalopathie hépatique chez les patients qui n'avait pas de SHR ( $P=0,001987$ ). Le SHR n'a été que rarement rapporté comme facteur de risque d'EH [240]. Dans d'autres études, certes le SHR n'a pas été directement rapporté comme facteur de risque de survenue d'une EH chez les patients cirrhotiques, mais il semblerait que le SHR pourrait être un facteur précipitant par le biais des conséquences métaboliques qu'il induit et qui sont réputés d'être des facteurs de risque de la survenue d'une EH [241].

Dans notre étude, la présence d'un réseau de suppléance est aussi un facteur de risque de la survenue d'une EH avec un risque relatif RR de 7,6. L'EH est notée chez 20 % des malades présentant un réseau de suppléance versus seulement 2,5% d'EH en l'absence d'un réseau de suppléance ( $P=0,012$ )

Dans notre étude, la présence d'une reperméabilisation de la veine ombilicale est un facteur de risque de la survenue d'une EH avec un risque relatif RR de 2,9091 et). L'EH est notée chez 33,3 % des malades présentant une reperméabilisation de la veine ombilicale à l'échographie versus seulement 11,4 % d'EH en l'absence d'une reperméabilisation de la veine ombilicale ( $P=0,028$ )

Ces deux derniers facteurs identifiés dans notre étude comme des facteurs de risque de survenue d'une EH ont déjà été rapportés dans différentes études qui

ont décelés une corrélation étroite entre la présence de shunt porto systémique et le risque de développer une EH et ceci quel que soit le type de Shunt (spontanés « c'est probablement le cas chez nos patients », chirurgical, TIPS) [241].

Dans une étude marocaine évaluant les facteurs de risque et de mauvais pronostic de l'EH réalisée en 2007, Cent quatre-vingts patients (42 femmes, 138 hommes, âge moyen :  $59 \pm 10$  ans) étaient recensés. Le score de Child-Pugh était de  $9,1 \pm 1,9$  c'est-à-dire des patients avec Child B et C principalement. La cause de la cirrhose hépatique était identifiée dans 41,2% des cas (virale : 35,6%, éthylique : 5,6%). Près de 18% des patients avaient des antécédents d'EH aiguë. Les causes de la décompensation étaient : infection (65,6%), hémorragie digestive (32,2%), médicaments (5%) et désordre métabolique (5%). La mortalité hospitalière était de 33,3% et était plus importante dans l'hémorragie digestive. [238]

Une autre étude avait analysé rétrospectivement l'incidence et les facteurs prédictifs d'EH manifeste en utilisant une base de données de 70 patients atteints de cirrhose. Au cours d'un suivi moyen de 10 mois, 50 patients (71%) ont développé 117 épisodes d'EH. Dans l'ensemble de la population de patients, la survenue d'EH était indépendamment associée à une hyponatrémie sérique, à une bilirubine sérique élevée et à une créatinine sérique élevée [242]

Il est à noter que la liste exhaustive des facteurs de risque favorisant la survenue d'une EH au cours de la cirrhose est longue et n'est pas encore complètement connue, les causes sont multiples et n'ont pas pu être tous étudiés dans notre série

La thrombose de la veine porte (TVP) dans la population générale est un événement rare, mais elle survient relativement fréquemment chez les patients atteints de cirrhose du foie et sa prévalence augmente avec la gravité de la maladie. La TVP peut se développer dans les segments intra ou extra hépatiques de la veine porte et s'étendre jusqu'à la veine mésentérique supérieure et / ou à la veine splénique. Chez les patients cirrhotiques, la prévalence de la TVP varie entre 0,6% et 26% [84]. Dans notre étude, une TVP est survenue chez 5% de nos patients cirrhotique, ce taux se retrouve parfaitement dans l'intervalle des taux rapportés dans la littérature

Dans notre étude, le délai moyen de survenue d'une TVP après le diagnostic de la cirrhose est de 15 mois +/- 18. Chez un seul patient, la thrombose est retrouvée au moment du diagnostic de la cirrhose.

La TVP est une maladie multifactorielle et dans certains cas particuliers, elle est déclenchée par une prédisposition génétique. Les composants de la triade de Virchow (stase veineuse, état hypercoagulable et dysfonctionnement endothélial) sont reconnus comme les principaux facteurs impliqués dans le développement de la TVP chez les patients cirrhotiques [243, 244, 245, 246]

- Stase veineuse : Il semblerait que le principal mécanisme favorisant la constitution d'une TVP soit les modifications du flux portal : ralentissement du flux, existence d'un flux en va-et-vient ou son inversion. Les variations du flux portal sont la conséquence des modifications architecturales et de tonus vasculaire associées à la cirrhose [247, 248]. En effet, dans l'étude de Zocco et coll., la diminution de la vitesse du flux dans la veine porte inférieure à 15 cm/s, était fortement associée à la survenue d'une thrombose porte, avec un odds ratio de 45. [246] Maruyama et coll. ont également démontré que la diminution de la vitesse du flux dans la veine porte était associée à la survenue d'une thrombose porte, indépendamment de la sévérité de la cirrhose, estimée par le MELD (model for end-stage liver disease). [244]
- État d'hypercoagulabilité : L'allongement du temps de Quick (TQ) (ou la baisse du taux de prothrombine, TP)) a longtemps conduit à considérer le patient cirrhotique comme à risque hémorragique et « naturellement anticoagulé » [85, 249]. Ces dernières années, des études cliniques et biologiques ont remis en cause ce dogme. Les travaux récents ont démontré que dans certaines conditions expérimentales, il existait même un état d'hypercoagulabilité plasmatique chez le patient cirrhotique [85, 250]. Les principaux mécanismes incriminés sont une diminution acquise de la protéine C, un inhibiteur naturel de la coagulation, associé à une élévation du taux de FVIII. La thrombocytopénie est un fait bien connu chez les patients cirrhotiques qui est principalement due à une destruction accrue de la rate, mais également à un déficit en thrombopoétine [251]. Bien que le nombre de plaquettes soit faible, leur fonction n'est pas altérée, au contraire l'hyperréactivité plaquettaire est associée à une augmentation des taux de facteur de vonWillebrand et de facteur VIII [252].

Le lien entre cet état d'hypercoagulabilité et le risque de survenue d'une thrombose a été peu étudié. Une étude cas-témoin a montré que l'augmentation du risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire était modeste de l'ordre de 1,7 (1,54-1,95) par rapport à un groupe contrôle sans cirrhose [88]. Une étude rétrospective a par contre montré que la résistance à la thrombomoduline augmentait de façon indépendante (HR = 8,4) le risque de survenue d'une TVP [89]. Une étude prospective est évidemment nécessaire pour conforter ces résultats. La recherche systématique d'anomalies prothrombotiques ne peut pas être recommandée chez les patients cirrhotiques ayant une TVP [253, 254].

- Lésions endothéliales : Il a été suggéré que des lésions endothéliales préexistantes pourraient favoriser la survenue d'une TVP en favorisant localement l'activation de la coagulation. [255, 256]

La prévalence peut varier en fonction de l'âge, de la maladie hépatique sous-jacente, de la vitesse du flux sanguin dans la veine porte et du statut du patient par rapport à l'anticoagulant. Chez les patients atteints de cirrhose de Child-Pugh A et B, l'incidence de TVP nouvellement diagnostiquée après 1 et 5 ans a été rapportée à 4,6% et 10,7%, respectivement. Le risque relatif de développer un PVT en présence de cirrhose est plus de sept fois supérieur au risque observé dans la population générale, estimé à <1,0%. [257]

Dans notre étude, l'analyse faite afin d'identifier les facteurs de risque de survenue de la thrombose n'a pas été concluante. Il est à noter seulement que tous nos patients présentant une TVP étaient en décompensation de leur cirrhose, et malgré que ce résultat n'était pas statistiquement significatif dans notre analyse, il rejoint ce qui a déjà été annoncé par rapport au fait que la TVP survient le plus chez des patients avec cirrhose décompensée. Inversement, les études les plus récentes suggèrent que la TVP n'augmente pas le risque de décompensation et n'a pas d'influence sur la survie [87, 88, 89].

Dans la littérature ; plusieurs groupes d'étude ont évalués les facteurs de risque de survenue de TVP chez les patients cirrhotiques

Dans une étude faite par Kamran Bagheri Lankaran en 2015, évaluant les facteurs de risque de survenue de la thrombose porte chez des patients

cirrhotiques en attente à une transplantation hépatique, Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans les états d'hypercoagulabilité évalués entre les patients avec ou sans thrombose de la veine porte. Les antécédents d'hémorragie variqueuse avec traitement endoscopique antérieur chez les patients atteints de thrombose de la veine porte étaient significativement plus élevés que chez ceux qui n'en avaient pas ( $P = 0,013$ , OU : 2,526, IC 95%: 1,200 - 5,317). [258]

Dans une autre étude faite en Arabie Saoudite en 2018, Le traitement par NSBB était significativement plus fréquent dans le groupe TVP que dans le groupe non TVP ( $p < 0,000$ ). Lors d'une analyse de régression logistique multivariée, les antécédents de varices œsophagiennes ( $P = 0,007$ ) et le traitement par bêta bloquant non sélectifs ( $P = 0,0003$ ) étaient des facteurs de risque indépendants significativement associés à la TVP [259]. Il a été montré que les bêtabloquants utilisés au cours de l'hypertension portale pourraient provoquer un ralentissement du flux portal et augmenter le risque de TVP [260].

Dans une étude récente qui visait à identifier et à évaluer les facteurs de risque de thrombose de la veine porte chez les patients atteints de cirrhose. Un total de 98 patients atteints de cirrhose avec TVP a été identifié et 101 patients atteints de cirrhose sans TVP ont été choisis comme groupe témoin dans cette étude rétrospective. Plusieurs variables ont été mesurées et les deux groupes TVP et non TVP ont été comparés statistiquement. La TVP a été identifié chez 98 patients (10%). Des différences significatives entre l'hématocrite, le rapport international normalisé, l'albumine, la bilirubine et le glucose ont été déterminées entre les groupes ( $p < 0,05$ ). Parmi les facteurs de risque thrombophiliques identifiés chez les patients ayant une TVP, le facteur V de Leiden été identifié chez 8,8% des patients, le gène de la prothrombine dans 6,2%, et le gène de la méthylène tétrahydrofolate dans 2,2%. [261]

Dans l'étude de Nery et coll [262] portant sur une cohorte de 1243 patients atteints de cirrhose, la survenue d'une thrombose porte n'était pas associée à celle d'une décompensation ultérieure de la cirrhose. Dans cette étude, les facteurs associés à la survenue d'une thrombose porte étaient les marqueurs de dysfonction hépatique (taux de prothrombine et albumine plasmatique abaissés) et les marqueurs d'hypertension portale (présence de varices œsophagiennes de grande taille). [244]

L'influence de l'étiologie de la cirrhose sur le développement d'une TVP n'a pas encore été clairement définie. Nonami et al [263] dans une étude portant sur 885

candidats pour une transplantation hépatique avec TVP ont démontré que la cirrhose liée à l'alcool et au virus de l'hépatite B était l'étiologie la plus fréquente. L'association entre le TVP et l'étiologie alcoolique a été récemment confirmée par Scheiner et al [264]. Cruz et al [265] ont démontré que la stéatohépatite non alcoolique était plus fréquemment associée à la TVP (40,48%), suivi du virus de l'hépatite C (23,81%) et de l'hépatite auto-immune (19,05%), toutes ces étiologies étant caractérisées par un statut pro-inflammatoire significatif [266]

La Thrombopénie et le développement de vaisseaux collatéraux ont été associés à un risque accru de développer une TVP. Ces résultats sont compatibles avec la présence d'une réduction du débit sanguin porte dans la cirrhose accompagnée d'hypertension portale, probablement le facteur causal le plus important de la TVP dans la cirrhose [267].

Les traitements des varices œsophagiennes par sclérothérapie [268], par cyanoacrylate [269] ou du carcinome hépatocellulaire par injection percutanée d'éthanol [270] ou par radiofréquence [271] pourraient être à l'origine de lésions endothéliales et favoriser la survenue d'une TVP.

L'une des complications les plus redoutables au cours de la cirrhose est le carcinome hépatocellulaire.

Le cancer du foie est le cinquième cancer le plus fréquent chez les hommes et le septième chez les femmes [111]. À l'échelle mondiale l'incidence est comprise entre 250 000 et 1 000 000 nouveaux cas par an avec un ratio hommes / femmes d'environ 4 ou 5 : 1 [272]. Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le cancer primitif du foie le plus fréquent, représentant 85% jusqu'à 90% de tous les cancers primitifs du foie [273].

Le CHC est la deuxième cause la plus fréquente de décès liés au cancer dans le monde avec 810 000 décès par an, ce qui représente 7% de tous les cancers. [274]

L'âge le plus commun à la présentation se situe généralement entre 30 et 50 ans [275]. Le CHC est prédominant dans les pays asiatiques, dont la Chine, la Mongolie, l'Asie du Sud-Est et l'Afrique occidentale et orientale subsaharienne [276]. La prévalence du CHC dans les pays développés du monde est plus faible, à l'exception du Japon, de l'Italie et de la France.

La cirrhose est un facteur de risque important pour le CHC et peut être causée par une hépatite virale chronique, un alcoolisme chronique et des maladies métaboliques héréditaires, telles que la NAFLD, ainsi que l'hémochromatose génétique ou, dans certains cas, le déficit en alpha-1-antitrypsine. La formation

de tumeurs peut compliquer toutes les formes étiologiques de cirrhose, mais le risque est plus élevé chez les patients avec l'hépatite virale chronique. Dans l'ensemble, un tiers des patients cirrhotiques développeront un CHC au cours de leur vie. [277]

Le sexe peut jouer un rôle dans le développement du CHC. Le CHC se produit plus souvent chez les hommes, avec un ratio de 2 : 1 à 4 : 1; cependant, cela peut ne pas être due uniquement au sexe [105] Les hommes sont plus susceptibles d'être infecté par l'hépatite virale, consomment de plus grandes quantités de alcool, fument des cigarettes et ont un index de masse corporelle plus élevée que les femmes. Les niveaux de testostérone plus élevés peuvent aussi expliquer la plus forte incidence chez les hommes. Il est connu que les niveaux élevés de testostérone ont été corrélés au risque de CHC chez les porteurs de l'hépatite B et sont aussi corrélés à une fibrose hépatique avancée chez les hommes avec infection par l'hépatite C chronique. [106, 107]. Un taux élevé de testostérone ou la prise de stéroïdes anabolisants a été associée à une incidence accrue de CHC et d'adénomes du foie [107]

Plusieurs études ont rapporté que l'âge avancé est un facteur indépendant de survenue de CHC [108]. Yi SW et al a rapporté qu'avec l'âge, les effets de la consommation d'alcool et du VHC sur le développement du CHC deviennent plus importants, alors que l'effet du sexe masculin s'affaiblit. [109]

Le tabagisme est un autre facteur de risque, il est associé à une augmentation significative du développement du CHC. Une méta-analyse récente qui a évalué l'association entre le tabagisme et le cancer du foie a démontré un OR de 1,6 (intervalle de confiance à 95% [IC], 1,3–1,9) pour fumeurs actuels et 1,5 (IC à 95%, 1,1–2,1) pour les ex-fumeurs. [110]

Dans notre étude, le sexe, l'âge et le tabagisme n'avaient pas de corrélation avec le risque de CHC.

Dans notre étude, un CHC est développé chez 5% de nos patients cirrhotiques (8% chez les patients ayant une cirrhose décompensée à l'inclusion versus 4% seulement chez les patients ayant une cirrhose compensée) durant un suivi moyen de 30 mois, tous diagnostiqué dans le cadre du dépistage

Le délai moyen de survenue d'un CHC dans notre étude est de 42 mois, le délai minimal de survenue est de 6 mois après le diagnostic de la cirrhose chez une patiente et aucun de nos patients n'a de CHC au moment du diagnostic

En ce qui est de l'étiologie de la cirrhose ; Dans notre étude, les CHC diagnostiqués sont survenus sur une cirrhose post virale B chez 3 patients (60%), cirrhose post virale C chez 01 patient (20%) et cirrhose compliquant un syndrome de budd chiari chez 1 patient (20%). En effet, l'étiologie de la cirrhose constitue un facteur de risque de survenue de CHC sur un foie de cirrhose, et comme le cas dans notre étude qui rejoint les données de la littérature, la cirrhose post virale B Occupe la première place. Près de 50% de tous les cas de CHC sont associés à une infection par le VHB et 25%, au VHC [99]. Le VHB est un virus à double brin contenant de l'ADN, capable d'intégrer son ADN dans les cellules hépatiques, d'agir en tant qu'agent mutagène et de provoquer un réarrangement chromosomique secondaire et une instabilité génomique croissante [91]. C'est la raison pour laquelle le risque de développement du CHC est 100 fois plus élevé chez les patients infectés par le VHB par rapport à ceux qui ne le sont pas [92]. La cirrhose provoquée par le virus de l'hépatite C est la principale cause de CHC en Europe, au Japon, en Amérique latine et aux États-Unis et son incidence annuelle varie entre 2% et 8% [91, 99]. En général, les patients infectés par le VHC ont 17 fois plus de risques de développer un CHC que les patients non infectés [91, 93]. Le VHC est un virus contenant de l'ARN, incapable d'intégrer le génome de l'hôte et provoque donc un CHC par divers mécanismes indirects tels que des altérations des voies apoptotiques et la formation de tumeurs [94, 95].

L'obésité et le diabète sucré ont été corrélés à un risque accru de CHC [96, 97]. Ces patients ont deux fois plus de risques de développer un CHC que ceux qui ne sont pas obèses et ne sont pas diabétiques [98]. Le risque à 5 ans de développer un CHC dans le groupe NASH était de 11,7% par rapport à 30,4% dans le groupe d'infection chronique par le VHC [99]. Cependant, les patients avec NASH sans cirrhose ne présentent pas de risque accru de CHC. [100]

L'alcool est un autre facteur de risque important pour le développement du carcinome hépatocellulaire, qui augmente avec la consommation d'alcool [97]. La consommation chronique d'alcool de 40 à 60 grammes d'alcool par jour est fortement associée au CHC [101].

Dans notre étude, la consommation d'alcool est rare, retrouvée seulement chez 4% de nos patients, de plus elle n'est pas considérable et tous nos malades sont déjà sevrés depuis plusieurs années, un seul patient a une cirrhose dont la cause est alcoolique. Ceci pourrait expliquer le fait que l'alcoolisme n'est pas corrélé avec le risque de survenue de CHC chez nos patients

Le risque de développer un CHC est accru dans plusieurs maladies héréditaires rares : maladie du stockage du glycogène, déficit en alpha-1-antitrypsine, l'hémochromatose, avec un risque de CHC pour hémochromatose héréditaire estimée entre 100 et 200 fois [103].et syndromes cholestatiques chroniques [104].

Des mutations de gènes et des aberrations chromosomiques sont également décrites dans le CHC. Les mutations ponctuelles du gène c-KRAS et la coamplification du gène de la cycline D1 sont rares et sont détectées respectivement dans 3% et 11% des HCC. Des mutations du gène de la bêta-caténine sont détectées dans 26-41% des CHC. [102]

Les études sur l'utilisation de pilules contraceptives orales et le risque pour le développement de CHC ont été précédemment non concluante ; Cependant, une revue récente de six études a montré une augmentation significative du risque de CHC avec une durée d'exposition plus longue (> 5 ans) à des contraceptifs oraux. [110]

Dans notre étude, l'hyponatrémie est corrélée avec la survenue du CHC chez nos patients cirrhotiques  $P= 0,0005$ . En effet, le CHC est diagnostiqué chez 31% des patients ayant une hyponatrémie et aucun cas de CHC n'est rapporté chez les patients cirrhotiques ayant une natrémie normale. En revanche, il n'y'a aucune corrélation avec le degré de l'hyponatrémie. Cette relation n'a été rapportée que dans quelques rare cas dans la littérature, en effet, l'hyponatrémie est associée à de nombreux états pathologiques, notamment des tumeurs malignes. Bien que seuls quelques cas d'hyponatrémie avec carcinome hépatocellulaire (CHC) aient déjà été signalés, l'expression anormale d'arginine vasopressine (AVP) dans les cellules tumorales n'a pas été démontrée, mais dans quelques rares cas l'hyponatrémie été associé à l'expression aberrante de l'AVP dans les cellules tumorales du CHC. Ce qui suggère qu'un bilan diagnostic approfondi est nécessaire chez les patients atteints d'hyponatrémie, car l'hyponatrémie peut fournir des indices diagnostiques de la présence d'autres

troubles sous-jacents et notamment un CHC [278]. Au final, cette relation entre Hyponatrémie et CHC n'est que très peu étudiée et mérite d'être évaluée dans le futur.

Dans notre étude, le taux de mortalité durant les 30 mois de suivi chez nos patients cirrhotiques est de l'ordre de 5% (12% chez les patients ayant une cirrhose décompensée à l'inclusion versus 2% seulement chez les patients ayant une cirrhose compensée à l'inclusion). Le délai moyen de décès après le diagnostic est de l'ordre de 73 mois +/- DS 38. Le délai moyen de décès après l'inclusion est de 11 mois. Le taux de mortalité retrouvé chez nos patients cirrhotiques est nettement inférieur à la plupart des taux de mortalité rapportés dans les différentes séries publiées. Dans la littérature, il existe une grande variabilité des taux de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de cirrhose. Le taux de mortalité dans notre série est nettement inférieur à celui rapporté dans l'étude tunisienne de Karoui et al qui était de 24% sur une période de 30 mois [279]. L'analyse des données d'un registre d'hôpitaux national danois portant sur les patients atteints de cirrhose (1995-2006) montre un taux de mortalité de 34% à 1 an et 78% à 5ans [280]. Dans une autre étude la mortalité globale des personnes atteintes de cirrhose compensée était de 13% à 1 an et de 33% à 5 ans. La plupart des décès chez les sujets atteints de cirrhose compensée sont dus à une transition vers un état décompensé et aux conséquences des complications qui en découlent notamment le CHC. [281]

Dans notre étude, la mortalité chez nos patients cirrhotiques est surtout liée au développement d'un CHC (60% des causes de décès), les autres causes du décès sont un SHR chez un patient et une ACLF chez un autre patient.

Dans notre étude, la probabilité de survie chez nos patients ayant une cirrhose compensée (100% à 8 ans) est nettement supérieure aux patients ayant une cirrhose décompensée dont la survie est de 98%, 85% et 68% respectivement à 2ans, 5ans et 8ans après le diagnostic. Même constat qui a été rapporté par D'AMICO où la survie est nettement supérieure dans le groupe cirrhose compensée [14].

### **Recommandations**

Le diagnostic de la cirrhose est souvent tardif, étant une maladie silencieuse, elle est souvent de découverte fortuite ou à l'occasion de la survenue d'une décompensation. Le suivi régulier des hépatopathies chroniques notamment les hépatites virales B et C permettrait de porter le diagnostic à un stade précoce. Dans cette stratégie, le Fibroscan constitue une option non invasive très intéressante à adopter en pratique clinique

La cause virale de la cirrhose n'est pas majoritaire mais reste au premier rang d'où la nécessité d'un renforcement de la stratégie de dépistage et le traitement précoce permettant de réduire le nombre des patients cirrhotiques

Plusieurs complications posent un véritable problème dans leur prise en charge notamment l'ascite réfractaire qui nécessite le recours à une TH et dont l'accès est difficile en Algérie de même que le traitement d'attente qui est représenté par les TIPS est dont l'accès est aussi difficile. En ce qui est du CHC, il faudrait d'abord revoir la stratégie de dépistage afin de diagnostiquer le CHC à un stade curatif puis la disponibilité des différents traitements qui fait défaut car peu de centres en disposent (résection hépatique, transplantation hépatique, radiofréquence, chimioembolisation et radioembolisation)

Au final, il faudrait dire que la TH représente le traitement ultime des cirrhoses décompensées et que des efforts doivent être consentis dans la politique de santé afin de généraliser sa réalisation dans beaucoup de centres à travers le pays pour couvrir le besoin qui est croissant et assurer une prise en charge optimale pour les patients cirrhotiques, il est à noter que beaucoup de patients notamment des jeunes patients pouvaient en bénéficier. En présence de TH, la morbidité et la mortalité des patients est réduite et le coût de la prise en charge des patients cirrhotiques est moindre (Un patient cirrhotique est susceptible de faire plusieurs décompensations et dont la prise en charge coûte énormément au système de santé comparativement au coût de réalisation d'une TH).

## **V. CONCLUSION**

La cirrhose est le stade ultime de toutes les hépatopathies chroniques, c'est une affection qui est souvent peu ou pas symptomatique au début, et qui est souvent diagnostiquée au stade des complications.

C'est pourquoi une étude épidémiologique large est nécessaire afin d'identifier les causes les plus fréquentes de la cirrhose, les traiter précocement et proposer une surveillance adéquate

Compte tenu des données épidémiologiques décrites dans notre travail (les hépatites virales B et C comptent pour 41% des causes de la cirrhose qui est découverte dans presque la moitié des cas à l'occasion d'une complication), notre système de santé est confronté à des enjeux majeurs avec des stratégies de dépistage et de traitement précoces de ces affections qui représentent un problème de santé publique, ce qui permettrait une diminution de l'incidence de la cirrhose due à ces affections et un diagnostic avec prise en charge précoce de la cirrhose en incluant les patients porteurs d'hépatite chronique virale ayant une fibrose avancée dans un protocole de surveillance régulière. Dans notre étude, le suivi régulier de cette catégorie de patients a permis de diagnostiquer un nombre considérable de cirrhose, mais de plus amples efforts devraient être fournis et généralisés.

Il est à l'évidence que la survenue d'une complication marque un tournant majeur dans l'évolution des patients atteints de cirrhose avec une morbidité lourde et une mortalité non négligeable

Toutes les complications peuvent être observées mais les plus fréquentes sont surtout la décompensation ascitique et hémorragique

De nombreuses études se sont intéressés à identifier les facteurs prédictifs de la survenue des complications afin de pouvoir proposer une surveillance étroite et une prophylaxie adaptée, minimisant ainsi le risque de développer telle ou telle complication. C'est ainsi que les recommandations actuelles valident la mise en route d'une prophylaxie chez certains groupes de patients ayant des facteurs de risque bien spécifiques, mais la liste des facteurs de risque n'est pas encore exhaustive, d'où l'intérêt grandissant de faire des cohortes multicentriques avec étude analytique de grande envergure

Dans notre étude nous nous sommes intéressés à la recherche des différents facteurs de risque de survenue des différentes complications et on a pu ressortir les conclusions suivantes :

-Les facteurs de risque de survenue d'une hémorragie digestive par rupture de VO sont :

/La taille augmentée des varices

/La présence de signes rouges

/Le taux de plaquette bas

/La présence d'un réseau de suppléance à l'imagerie

-Les facteurs de risque de survenue d'une décompensation ascitique sont :

/Le score Child Pugh avancé

/La présence d'un réseau de suppléance à l'imagerie

-Les facteurs de risque de survenue d'une ISLA sont :

/Le taux de bilirubine supérieur à 20 mg/ dl

/La présence d'un syndrome hépato rénal

-Les facteurs de risque de survenue d'un SHR sont :

/La prise d'un traitement bêta bloquant

-Les facteurs de risque de survenue d'une EH sont :

/Le score de Child Pugh avancé

/ La présence d'une ISLA

/La présence d'un réseau de suppléance à l'imagerie

/La présence d'une reperméabilisation de la veine ombilicale

/La présence d'un SHR

-Une corrélation entre le développement d'un CHC et la présence d'une hyponatrémie

Le taux de mortalité à 2 ans dans notre série est de 5%, le CHC était la cause la plus fréquente.

La meilleure connaissance du profil étiologique et évolutif des cirrhoses et surtout des facteurs prédictifs de la survenue des complications permettrait d'établir des stratégies de dépistage, de diagnostic précoce et de suivi de certains groupes particuliers de patients avec renforcement de la prophylaxie en présence des facteurs de risque de survenue de certaines complications, réduisant ainsi la morbidité et améliorant la survie des patients cirrhotiques

## **VI. BIBLIOGRAPHIE**

---

- [1] Friedman SL. Liver fibrosis from bench to bedside. *J Hepatol* 2003 ; 38(Suppl 1) : S38—53.
- [2] Benhmou J P, Erlinger S. *Maladie du foie et des voies biliaires*. Paris : Flammarion, 2000 : 223p.
- [3] Bethesda N. *Digestive diseases in the United States : Epidemiology and Impact*. 1994. NIH Publication No. 94-1447
- [4] National Center for Health Statistics. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention ; Hyattsvill, MD : 2005
- [5] Detlef Schuppan Liver Cirrhosis *Lancet*. 2008 Mar 8; 371(9615): 838–851.
- [6] Wong RJ et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015 ;148(3):547-55.
- [7] Blachier M et al. The burden of liver disease in Europe : a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013 ; 58(3) : 593-608.
- [8] Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure : part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*. 2006 ; 74(5) : 756-62.
- [9] D'Amico, G., Garcia-Tsao, G., Cales, P., Escorsell, A., Nevens, F., Cestari, R. et al. Diagnosis of portal hypertension : how and when. In : R. DeFranchis (Ed.) *Portal hypertension III. Proceedings of the third baveno international consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies*. Blackwell Science, Oxford ; 2001 : 36–64
- [10] Saunders, J.B., Walters, J.R.F., Davies, P., and Paton, A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br Med J*. 1981 ; 282 : 263–266
- [11] Gines, P., Quintero, E., and Arroyo, V. Compensated cirrhosis : natural history and prognosis. *Hepatology*. 1987 ; 7 : 122–128
- [12] D'Amico, G., Morabito, A., Pagliaro, L., and Marubini, E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1986 ; 31 : 468–475
- [13] D'Amico, G. Natural history of compensated cirrhosis and varices. ([Course Directors]) in : T.D. Boyer, R.J. Groszmann (Eds.) *Complications of*

cirrhosis : pathogenesis, consequences and therapy. American Association for the Study of Liver Diseases, ; 2001 : 118–123

[14] D'Amico G et al. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis : A systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006 ; 44 (1) : 217-31.

[15] D'Amico, G., Pasta, L., Madonia, S., Tarantino, G., Mancuso, A., Malizia, G. et al. The incidence of esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology.* 2001 ; 120 : A2

[16] 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 : 167–176

[17] Pugh, RN, Murray-Lyon, IM, Dawson, JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding esophageal varicies. *Br J Surg* 1973 ; 60 : 646–49.

[18] El Younsi M. Histoire naturelle de la cirrhose du foie : Indicateur pronostiques et complications. *Esp Med* 2006 ; 13 (129) : 375-378.

[19] Pirovino M, Linder R, Boss C, Kochli HP, Mahler F. Cutaneous spider nevi in liver cirrhosis : capillary microscopical and hormonal investigations. *Klin Wochenschr* 1988 ; 66 : 298-302.

[20] Foutch PG, Sullivan JA, Gaines JA, Sanowski RA. Cutaneous vascular spiders in cirrhotic patients : correlation with hemorrhage from esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 1988 ; 83 : 723-6.

[21] BUFFET C. Guide pratique des maladies du foie, du pancreas et des voies biliaires. 1.Paris : MMI, 1999

[22] Bravo AA et al. Current concepts. Liver Biopsy. *N Eng J Med* 2001 ; 344 : 495-500

[23] Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology* 2012 ; 142 : 1293–302.

[24] Friedman S, Schiano T. Cirrhosis and its sequelae. In : Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine.* 22nd ed. Philadelphia, Pa : Saunders, 2004 : 936-44

[25] Luo JC et al. Simple blood tests can predict compensated liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology* 2002 ; 49 : 478-81

[26] Pohl A et al. T serum aminotransferase levels and platelet counts as predictor of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterology* 2001 ; 96 : 3142-6

[27] Oberti F et al. Non invasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology* 1997 ; 113 :1609-16

[28] De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension : report of the Baveno VI Consensus Workshop : Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *JHepatol* 2015 ; 63 : 543–5.

[29] Thierry Th\_evenot, Delphine Weil, Julienne Grillot, Jean-Paul Cervoni, Ang\_eliq ue Vienot, Vincent Di Martino Nouveaux marqueurs pronostiques de la cirrhose HEPATO-GASTRO et Oncologie digestive vol. 21 n8 2, fevrier 2014

[30] Sawadogo A et al. Physiopathologie de la cirrhose et de ses complications. *Réanimation* (2007) 16, 557—5625

[31] Ginès P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Brugera, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7: 122-8.

[32] Planas R, Montoliu S, Ballesté B, Rivera M, Miquel M, Masnou H, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol*

[33] Moore KP, 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.

[34] Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996 ; 23 : 164–176.

[35] 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 : 514–519.

[36] Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* 1988 ; 95 : 1351–1355.

[37] Garcia-TsaoG. Current management of the complications of cirrhosis and portal hyper- tension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001 ; 120 : 726–48.

[38] Guarner C, Sola R, Soriano G, Andreu M, Novella MT, Vila MC, et al. Risk of afirst community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in

cirrhotics with low ascetic fluid protein levels. *Gastroenterology* 1999; 117: 414–9.

[39] Cai et al. Measurement of serum procalcitonin levels for the early diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with decompensated liver cirrhosis *BMC Infectious Diseases* (2015) 15:55

[40] Moreau et al. Acute renal failure in patients with cirrhosis : perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003 ; 37 : 233–43.

[41] Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008 ; 48 : 2064–77.

[42] Wong F. In : Schiff ER, Maddrey WC, Sorrell MF, editors. 11th ed., *Schiff's Diseases of the Liver*, Oxford : Wiley-Blackwell ; 2011. p. 354–71.

[43] Montoliu S, et al. Incidence and prognosis of different types of functional renal failure in cirrhotic patients with ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 8 : 616–22.

[44] Gine` s P, Guevara M, Arroyo V, Rode´ s J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003 ; 362 : 1819–27.

[45] Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis : incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology*. 1994 ; 20 : 1495–501.

[46] Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999 ; 341 : 403–9.

[47] 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 : 1944–53.

[48] Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis : epidemiology and clinical features. *Hepatology*. 2007 ; 45(1) : 223–9.

[49] Cárdenas A, Ginès P, Uriz J, et al. Renal failure after gastrointestinal bleeding in cirrhosis : incidence, characteristics, predictive factors and prognosis. *Hepatology*. 2001 ; 34 : 671–6.

[50] Scheer P. (1968). *Liver biopsy interpretation*. London : Baillière, tindall, cassell, 55p

[51] Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology* 2005 ; 41 : 422–33.

[52] Ginès P, Titó LI, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1988 ; 94 : 1493–502.

[53] Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Texte de Consensus (texte long). *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; 28 : 135

[54] Elia C, Graupera I, Barreto R, Solà E, Moreira R, Huelin P, et al. Severe acute kidney injury associated with non-steroidal antiinflammatory drugs in cirrhosis : a case-control study. *J Hepatol* 2015 ; 63 : 593–600

[55] Claria J, Kent JD, Lopez-Parra M, Escolar G, Ruiz-Del-Arbol L, Gines P, et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in nonazotemic patients with cirrhosis and ascites. *Hepatology* 2005 ; 41 : 579–587.

[56] Albillos A, Lledo JL, Rossi I, Perez-Paramo M, Tabuenca MJ, Banares R, et al. Continuous prazosin administration in cirrhotic patients : effects on portal hemodynamics and on liver and renal function. *Gastroenterology* 1995 ; 109 : 1257–1265.

[57] Cabrera J, Arroyo V, Ballesta AM, Rimola A, Gual J, Elena M, et al. Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary beta 2-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. *Gastroenterology* 1982 ; 82 : 97–105

[58] Schepke M, Werner E, Biecker E, Schiedermaier P, Heller J, Neef M, Stoffel-Wagner B, et al. Hemodynamic effects of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 2001 ; 121 : 389-395.

[59] Barrett BJ, Parfrey PS. Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1449-1450.

[60] Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Blei A, Carl D, Bexon AS, et al. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1 : relationship of serum creatinine to hemodynamics. *J Hepatol* 2011 ; 55 : 315–321.

[61] Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martín-Llahi M, Pepin MN, Marinelli M, et al. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010 ; 51 : 219–226.

[62] Gines P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS, Del Arbol LR, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting vs. paracentesis plus

albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002 ; 123 : 1839–1847

[63] Guevara M, Gines P, Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jimenez W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome : effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998 ; 28 : 416–422.

[64] Keller F, Heinze H, Jochimsen F, Passfall J, Schuppan D, Buttner P. Risk factors and outcome of 107 patients with decompensated liver disease and acute renal failure (including 26 patients with hepatorenal syndrome): the role of hemodialysis. *Ren Fail* 1995 ; 17 : 135–146.

[65] Sourianarayanan A, Raina R, Garg G, McCullough AJ, O'Shea RS. Management and outcome in hepatorenal syndrome : need for renal replacement therapy in non-transplanted patients. *Int Urol Nephrol* 2014 ; 46 : 793–800.

[66] Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, et al. Impact of liver transplantation on the survival of patients treated for hepatorenal syndrome type 1. *Liver Transpl* 2011 ; 17 : 1328–1332.

[67] Bosch J. Management of Active Variceal Hemorrhage. AASLD Postgraduate Course 2009

[68] Grace ND. Prevention of initial variceal hemorrhage. *Gastroenterol Clin North Am* 1992 ; 21 : 149–61

[69] D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003 ; 38 : 599–612.

[70] Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, Travis SP, Murphy MF, Palmer KR. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK : patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut* 2011 ; 60 : 1327–35.

[71] Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981 ; 80 : 800–9.

[72] 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.

[73] Daniela Benedeto-Stojanov et al Predictive factors of bleeding from esophageal varices in patients with liver cirrhosis and portal hypertension *Medicine and Biology* Vol.13, No 3, 2006, pp. 164 – 167

[74] Sporea I et al Value of transient elastography for the prediction of variceal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2011 May 7;17(17):2206-10

[75] Christophe Bureau. Hémorragie digestive par hypertension portale : 6e conférence de Baveno, avril 2015. Post'U 2016 ; 37-43

[76] Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-delArbolL, SierraA, GuevaraC, JiménezE et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology* 2004 ; 40 : 793-801.

[77] Garcia-Pagán JC, DiPascoli M, Caca K, Laleman W, Bureau C, Appenrodt B, et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding : results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol* 2013 ; 58 : 45-50.

[78] Rudler M, Cluzel P, Corvec TL, Benosman H, Rousseau G, Poynard T et al. Early-TIPS placement prevents rebleeding in high-risk patients with variceal bleeding, without improving survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 ; 40 (9) : 1074-80.

[79] Z. Benhaddouch, K. Abidi, M. Naoufel, R. Abouqal, A.A. Zeggwagh Mortalité et facteurs pronostiques des patients cirrhotiques en encéphalopathie hépatique admis en réanimation *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 26 (2007) 490–495

[80] 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 ; 35 (3) : 716–21.

[81] Ortiz M, Jacas C, Córdoba J. Minimal hepatic encephalopathy : diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol* 2005 ; 42 (Suppl. 1) : S45–53.

[82] Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis : a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010 ; 51 (5) : 1675–82.

[83] Sarin SK, Philips CA, Kamath PS, Choudhury A, Maruyama H, Nery FG, et al. Toward a Comprehensive New Classification of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 2016 ; 151 (4) : 574-7 e3.

[84] Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, Gatt A, Burroughs AK. Systematic review : portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 ; 31 : 366–374

[85] Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011 ; 365 (2) : 147-56

[86] Tripodi A, Primignani M, Lemma L, Chantarangkul V, Mannucci PM. Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis. *J Hepatol* 2013 ; 59 (2) : 265-70.

[87] Luca A, Caruso S, Milazzo M, Marrone G, Mamone G, Crino F, et al. Natural course of extrahepatic nonmalignant partial portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Radiology* 2012 ; 265 : 124-32.

[88] Søggaard KK, Horváth-Puhó E, Grønbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sørensen HT. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease : a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 (1) : 96-101.

[89] La Mura V, Tripodi A, Tosetti G, Cavallaro F, Chantarangkul V, Colombo M, et al. Resistance to thrombomodulin is associated with de novo portal vein thrombosis and low survival in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2016 ; 36 (9) : 1322-30.

[90] Gurtsevitch VE. Human oncogenic viruses : Hepatitis B and hepatitis C viruses and their role in hepatocarcinogenesis. *Biochemistry (Mosc)*. 2008 ; 73 : 504–513.

[91] Szabó E, Páska C, Kaposi Novák P. et al. Similarities and differences in hepatitis B and C virus induced hepatocarcinogenesis. *Pathol Oncol Res*. 2004 ; 10 : 5–11.

[92] Alan D, Herbst BA, and Reddy KR. Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Liver Disease*. 2012 ; 1 (6)

[93] Donato F, Tagger A, Gelatti U et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma : The effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol*. 2002 ; 155 : 323–331.

[94] Sanyal AJ, Yoon SK, Lencioni R. The Etiology of Hepatocellular Carcinoma and Consequences for Treatment. *The Oncologist*. 2010 ; 15 (suppl 4) : 14–22.

[95] Sheikh MY, Choi J, Qadri I et al. Hepatitis C virus infection : Molecular pathways to metabolic syndrome. *Hepatology*. 2008 ; 47 : 2127–2133.

[96] Polesel J, Zucchetto A, Montella M, Dal Maso L, Crispo A, La Vecchia C, et al. The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol*. 2009 ; 20 : 353-357.

[97] Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Abu-Rajab Tamini T, Feldstein AF, Zein NN. The Incidence and Risk Factors of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 2010 ; 51 (6) : 1972-8.

[98] El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma : a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 ; 4 : 369-80.

[99] Bhala N, Angulo P, van der Poorten D, Lee E, Hui JM, Saracco G, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis : An international collaborative study. *Hepatology*. 2011 ; 54 : 1208–16.

[100] Dam-Larsen S, Becker U, Franzmann MB, Larsen K, Christoffersen P, Bendtsen F. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. *Scand J Gastroenterol*. 2009 ; 44 : 1236–43.

[101] Donato F, Tagger A, Gelatti U, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma : the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol*. 2002 ; 155 : 323-31.

[102] Dafina Janevsk et al. Hepatocellular Carcinoma : Risk Factors, Diagnosis and Treatment. *Journal of Medical Sciences*. 2015 Dec 15 ; 3 (4) : 732-736.

[103] Ko C, Siddaiah N, Berger J, et al. Prevalence of hepatic iron overload and association with hepatocellular cancer in end-stage liver disease : results from the National Hemochromatosis Transplant Registry. *Liver Int*. 2007 ; 27 (10) : 1394–1401.

[104] Hirohashi S, Blum HE, Ishak KG, Deugnier Y, Kojiro M, Laurent Puig P, Wanless IR, Fischer HP, Theise ND, Sakamoto M, Tsukuma H. Hepatocellular carcinoma in World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System IARC Press Lyon, 2000

[105] White DL. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. In : Carr BI, editor. *Hepatocellular Carcinoma*. New York, NY : Humana Press ; 2010 : 1–25.

[106] Yuan J-M, Ross R, Stanczyk FZ, et al. A cohort study of serum testosterone and hepatocellular carcinoma in Shanghai, China. *Int J Cancer*. 1995 ; 63 (4) : 491–493.

[107] White DL, Tavakoli-Tabasi S, Kuzniarek J, Pascua R, Ramsey DJ, El-Serag HB. Higher serum testosterone is associated with increased risk of advanced hepatitis C-related liver disease in males. *Hepatology*. 2012 ; 55 (3) : 759–768.

[108] Sarbah SA, Gramlich T, Younoszai A, Osmack P, Goormastic M, Grosso L, Cooper JN, Di Bisceglie A, Seneca R, Younossi ZM. Risk factors for

hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2004 May ; 49 (5) : 850-3

[109] Yi SW et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma by age, sex, and liver disorder status : A prospective cohort study in Korea. *Cancer*. 2018 Jul 1;124(13):2748-2757

[110] Maheshwari S, Sarraj A, Kramer J, El-Serag HB. Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2007 ; 47 : 506–513.

[111] El-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2011 ; 365 : 1118-27.

[112] El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, and Reddy KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008 ; 134 (6) : 1752–1763.

[113] Somi MH. Hepatocellular Carcinoma. *Hepatitis Monthly*. 2005 ; 5 (3) : 65-76

[114] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Uliventi A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A and Gennari L (1996). "Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis." *New England Journal of Medicine* 334 (11) : 693-700.

[115] Bruix, J. and M. Sherman (2005). "Management of hepatocellular carcinoma." *Hepatology* 42 (5) : 1208-1236.

[116] European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines : management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014 ; 60 (2) : 392-420.

[117] Frieden TR et al. Chronic liver disease in central Harlem : the role of alcohol and viral hepatitis. *Hepatology*. 1999 ; 29 (3) : 883-8.

[118] Ratziu V et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol*. 2010 ; 53 (2) : 372-84.

[119] Marchesini G et al. Diet, Weight Loss, and Liver Health in NAFLD : Pathophysiology, Evidence and Practice. *Hepatology*. 2015.

[120] Vos Tet al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 ; 386 (9995) : 743-800

[121] Kanwar P, Kowdley KV. Diagnosis and treatment of hereditary hemochromatosis : an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013 ; 7 (6) : 517-30.

[122] Brissot P. Optimizing the diagnosis and the treatment of iron overload diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 : 1- 12.

[123] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines : Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015 ; 63 (4) : 971-1004.

[124] Boonstra K et al. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis : a systematic review. *J Hepatol.* 2012 ; 56 (5) : 1181-8.

[125] Charlton MR et al. Liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transpl Surg.* 1997 ; 3 (4) : 359-64.

[126] Sawadogo A et al. Physiopathologie de la cirrhose et de ses complications. *Réanimation* 2007 ; 16 : 557-562

[127] Sofair AN, Barry V, Manos MM, et al. The epidemiology and clinical characteristics of patients with newly diagnosed alcoholrelated liver disease : results from population-based surveillance. *J Clin Gastroenterol* 2010 ; 44 : 301–7.

[128] Gines P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis : natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987 ; 7 : 122–8.

[129] Heidelbaugh JJ, Sherbondy M. Cirrhosis and chronic liver failure. Part II : Complications and treatment. *Am Fam Physician* 2006 ; 74 : 765-74

[130] Conn HO, Atterbury CE. Cirrhosis. In : Schiff L, Schiff ER (eds) *Diseases of the Liver*, 6th edn. Philadelphia : JB Lippincott ; 1987. pp. 725–864.

[131] De Ritis F, Coltorti M, Giusti G. An enzymic test for the diagnosis of viral hepatitis ; the transaminase serum activities. *Clin Chim Acta* 1957 ; 2 : 70-74

[132] Giannini E, Botta F, Fasoli A, Ceppa P, Risso D, Lantieri PB, Celle G, Testa R. Progressive liver functional impairment is associated with an increase in AST/ALT ratio. *Dig Dis Sci* 1999 ; 44 : 1249-1253

[133] LA A. Non invasive diagnosis of fibrosis in NAFLD, how reliable is it ? EASL postgraduate course metabolic liver disease. Vienna, Austria : The International Liver Congress, 2015 : 24-25

[134] Margini C, Berzigotti A. Portal vein thrombosis : The role of imaging in the clinical setting. *Dig Liver Dis* 2016 ; 49 : 113–20.

[135] Simonovsky V. The diagnosis of cirrhosis by high resolution ultrasound of the liver surface. *Br J Radiol* 1999 ; 72 : 29–34.

[136] Berzigotti A, Abraldes JG, Tandon P et al. Ultrasonographic evaluation of liver surface and transient elastography in clinically doubtful cirrhosis. *J Hepatol* 2010 ; 52 : 846–53.

[137] Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N et al. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis ? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *JHepatol* 1997 ; 27 : 979–85.

[138] Berzigotti A, Piscaglia F. Ultrasound in portal hypertension—Part 1. *UltraschallMed* 2011 ; 32 : 548–71.

[139] Berzigotti A, Piscaglia F. Ultrasound in portal hypertension—Part 2—and EFSUMB recommendations for the performance and reporting of ultrasound examinations in portal hypertension. *UltraschallMed* 2012 ; 33 : 8–32.

[140] Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012 ; 56 : 198–208.

[141] Abraldes JG, Gilabert R, Turnes J et al. Utility of color Doppler ultrasonography predicting TIPS dysfunction. *Am J Gastroenterol* 2005 ; 100 : 2696–2701.

[142] De Franchis R. Revising consensus in portal hypertension : report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *JHepatol* 2010 ; 53 : 762–8.

[143] Rudler M, Benosman H, Lebray P et al. Screening for esophageal varices in patients newly diagnosed in 2011 : 84% of upper gastrointestinal endoscopies are futile. *Hepatology* 2011 ; 54 (Suppl) : 935A.

[144] Wiklund R. Preoperative preparation of patients with advanced liver disease. *Crit Care Med* 2004 ; 32 : S106-15.

[145] Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003 ; 38 : 518-526

[146] Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, Sun Y, Xuan SY. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis : an updated meta-analysis. *Hepatology* 2011 ; 53 : 726-736

[147] Zhu X, Wang LC, Chen EQ, Chen XB, Chen LY, Liu L, Lei XZ, Liu C, Tang H. Prospective evaluation of FibroScan for the diagnosis of hepatic fibrosis compared with liver biopsy/AST platelet ratio index and FIB-4 in patients with chronic HBV infection. *Dig Dis Sci* 2011 ; 56 : 2742-2749

[148] Usluer G, Erben N, Aykin N, Dagli O, Aydogdu O, Barut S, Cevik F, Ormen B. Comparison of non-invasive fibrosis markers and classical liver biopsy in chronic hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012 ; 31 : 1873-1878

[149] Martin J, Khatri G, Gopal P, Singal AG. Accuracy of ultrasound and noninvasive markers of fibrosis to identify patients with cirrhosis *Dig Dis Sci* 2015 ; 60 : 1841-1847

[150] Shaheen AA, Myers RP. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis : a systematic review. *Hepatology* 2007 ; 46 : 912-921

[151] WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection. Geneva : World Health Organization, 2014

[152] Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, Messinger D, Nelson M. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006 ; 43 : 1317-1325

[153] Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, Fontaine H, Pol S. FIB-4 : an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007 ; 46 : 32-36

[154] Stibbe KJ, Verveer C, Francke J, Hansen BE, Zondervan PE, Kuipers EJ, de Knecht RJ, van Vuuren AJ. Comparison of noninvasive assessment to diagnose liver fibrosis in chronic hepatitis B and C patients. *Scand J Gastroenterol* 2011 ; 46 : 962-972

[155] Amorim TG, Staub GJ, Lazzarotto C, Silva AP, Manes J, Ferronato Mda G, Shiozawa MB, Narciso-Schiavon JL, Dantas-Correa EB, Schiavon Lde L. Validation and comparison of simple non invasive models for the prediction of liver fibrosis in chronic hepatitis C.

[156] Marcellin P, de Lédighen V, Dhumeaux D, Poupon R, Zioli M, Bedossa P, et al. Non invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B using FibroScan (abstract). *Hepatology* 2005 ; 42 (Suppl 1) : 715A.

[157] Castera L. Interet de l'élastometrie pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique. *Gastroenterol Clin Biol* 2007 ; 31 : 524-530

[158] Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006 ; 55 : 403-8

[159] Kazemi F, Kettaneh A, N'Kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrie 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.

[160] Naveau S. *La revue du praticien*, vol. 55, n° 14, 2005, pages 1527-1532

[161] Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology* 1987 ; 7 : 660-64.

[162] Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 91-96.

[163] Wiesner RH. Evidence-based evolution of the MELD/PELD liver allocation policy. *Liver Transpl* 2005 ; 11 : 261-63.

[164] Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 1652-60.

[165] Ruf AE, Kremers W, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl* 2005 ; 11 : 336-43

[166] Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2009 ; 361 : 1279-90

[167] Gines P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis : pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology* 2008 ; 48 : 1002-10.

[168] Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*. 2008 ; 359 : 1018-26.

[169] Londono MC, Cardenas A, Guevara M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2007 ; 56 : 1283-90.

[170] Cholongitas E, Marelli L, Kerry A, et al. Different methods of creatinine measurement significantly affect MELD scores. *Liver Transpl* 2007 ; 13 : 523-9.

[171] D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis : a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006 ; 44 : 217-31.

[172] Bosch J. Porqué sangran las varices. *Med Clin (Barc)* 1984 ; 82 : 401-403.

[173] Polio J, Groszmann RJ. Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices : a pathophysiologic approach to treatment. *Semin Liver Dis* 1986 ; 6 : 318-331.

[174] Groszmann RJ, Bosch J, Grace N, Conn HO, García-Tsao G, Navasa M, Fisher R, Bermann R, Rofe S, Patrick M, Rodés J. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol vs placebo in the prevention of the first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990 ; 99 : 1401-1407.

[175] D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension : an evidence-based approach. *Semin Liver Dis.* 1999 ; 19 : 475-505.

[176] PATERON D, LEVECQUE K. Hémorragie digestive chez le malade atteint de cirrhose. *Urgence* 2010 ; 28 : 255-264

[177] Kim T, Shijo H, Kokawa H, Tokimitsu H, Kubara K, Ota K, Akiyoshi N, Iida T, Yokoyama M, Okumura M. Risk factors for hemorrhage from gastric fundal varices. *Hepatology* 1997 ; 25 : 307-312.

[178] The 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 ; 13 : 983-989

[179] Siringo S, Bolondi L, Gaiani S, Sofia S, Zironi G, Rigamonti A, Di Febo G, Miglioli M, Cavalli G, Barbara L. Timing of the first variceal hemorrhage in cirrhotic patients : prospective evaluation of Doppler flowmetry, endoscopy and clinical parameters. *Hepatology* 1994 ; 20 : 6673.

[180] Zoli M, Merkel C, Magalotti D, Marchesini G, Gatta A, Pisi E. Evaluation of a new endoscopic index to predict first bleeding from the upper gastrointestinal tract in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1996 ; 24 : 1047-1052.

[181] Pagliaro L, D'Amico G, Thorkild I, Sorensen A. A prevention of first bleeding in cirrhosis. *Ann Intern Med* 1992 ; 117 : 59-70.

[182] Daniela Benedeto-Stojanov et al. Predictive factors of bleeding from esophageal varices in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Medicine and Biology* 2006 ; 13 : 164 - 167

[183] Mishra SR, Sharma BC, Kumar A, et al. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding comparing cyanoacrylate injection and beta-blockers : a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2011 ; 54 : 1161-7.

[184] El Ray A et al. Non invasive predictors for the presence, grade and risk of bleeding from esophageal varices in patients with post hepatitic cirrhosis. *J Egypt Soc Parasitol.* 2015 Aug ; 45 (2) : 421-8.

[185] Kazemi F, Kettaneh A, N'kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrie N, Trinchet JC, Beaugrand M. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol* 2006 ; 45 : 230-235

[186] Khokhar A, Farnan R, MacFarlane C, Bacon B, McHutchison J, Afdhal N. Liver stiffness and biomarkers : correlation with extent of fibrosis, portal hypertension and hepatic synthetic function. *Hepatology* 2005 : 42 Suppl 1 : 433A

[187] Ioan Sporea et al. Value of transient elastography for the prediction of variceal bleeding. *World J Gastroenterol* 2011 May 7 ; 17 (17) : 2206-2210

[188] Ginès P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Brugera S, Rimola A et al. Compensated cirrhosis : natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987 ; 7 :122-8

[189] Rimola A, Gracia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis : a consensus document. *International Ascites Club. J Hepatol* 2000 ; 32 : 142–153.

[190] Runyon BAPractice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004 ; 39 : 841–855.

[191] Moore KP, Wong F, Ginès P, et al. The management of ascites in cirrhosis : report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003 ; 38 : 258–266.

[192] Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, Azzena G, Bonato S, Marra F, et al. Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis : a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. *Liver* 1993 ; 13 : 156–162.

[193] Alexandre Pariente. Première poussée d'ascite dans la cirrhose. *Post'U* (2012) : 1-10

[194] Belhadj Najet et al. Facteurs prédictifs de survenue d'une ascite réfractaire au cours de la cirrhose en dehors du score de Child Pugh : à propos de 127 cas. *JFHOD* 2013. P37

[195] Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003 ; 37 : 897–901.

[196] Dever JB, Sheikh MY. Review article : spontaneous bacterial peritonitis – bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2015 ; 41 : 1116–31.

[197] Llach J, Rimola A, Navasa M, Gines P, Salmeron JM, Gines A, et al. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites : relevance of ascitic fluid protein concentration. *Hepatology* 1992 ; 16 : 724–7

[198] Andreu M, Sola R, Sitges-Serra A et al (1993). Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology*, 104 : 1133-1138.

[199] Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension : variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001 ; 120 : 726–48.

[200] Guarner C, Sola R, Soriano G, Andreu M, Novella MT, Vila MC, et al. Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels. *Gastroenterology* 1999 ; 117 : 414-9.

[201] Yuan WANG. Analysis of Risk Factors for Patients with Liver Cirrhosis complicated with Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Iran J Public Health*. 2018 ; 47 : 1883-1890

[202] Fernandez J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, Rodriguez de Lope C, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by resistant bacteria in cirrhosis : a prospective study. *Hepatology* 2012 ; 55 : 1551–61.

[203] Avik Majumdar et al. Low ascitic fluidprotein does not indicat an increased risk for spontaneous bactériel peritonitisin current cohort. *Journal of hepatology*. 2015 ; 63 : 525-535

[204] Rimola A, Bory F, Teres J, Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Rodés J. Oral, nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1985 ; 5 : 463–467.

[205] Hou MC, Lin HC, Liu TT, Kuo BI, Lee FY, Chang FY, et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage : a randomized trial. *Hepatology* 2004 ; 39 : 746–753.

[206] Anty R, Tonohouan M, Ferrari-Panaia P, Piche T, Pariente A, Anstee QM, et al. Low levels of 25hydroxy vitamin D are independently associated with the risk of bacterial infection in cirrhotic patients. *Clin Transl Gastroenterol* 2014 ; 5 : e56.

[207] Trikudanathan G, Israel J, Cappa J, O'Sullivan DM. Association between proton pump inhibitors and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients – a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2011 ; 65 : 674–8.

[208] O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, Kamath PS, Patton HM, Biggins SW, et al. Long-term use of antibiotics and proton pump inhibitors predict development of infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 13 : 753–9

[209] Schrier R, et al. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis : a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988 ; 8 : 1151–7.

[210] Fagundes C, Ginès P. Hepatorenal syndrome : a severe, but treatable, cause of kidney failure in cirrhosis. *Am J Kidney Dis.* 2012 ; 59 : 874–85.

[211] Ginès P, Cárdenas A, Solà E, Schrier RW. Liver disease and the kidney. In : Schrier RW, Coffman TM, Falk RJ, Molitoris BA, Neilson EG, Schrier RW, editors. *Schrier's diseases of the kidney*. 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2012. pp. 1966–96

[212] Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis : a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988 ; 8 : 1151–7.

[213] Follo A, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis : incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994 ; 20 : 1495–501.

[214] Fasolato S, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis : epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007 ; 45 : 223–9.

[215] Sugano S. Endotoxin levels in cirrhotic rats with sterile and infected ascites. *Gastroenterol Jpn* 1992 ; 27 : 348–53.

[216] Heller J, et al. Effects of lipopolysaccharide on TNF- $\alpha$  production, hepatic NOS2 activity, and hepatic toxicity in rats with cirrhosis. *J Hepatol* 2000 ; 33 : 376–81.

[217] Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation. *J Hepatol*. 2014 ; 60 (1) : 197–209.

[218] Albillos A, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology* 2003 ; 37 : 208–17

[219] Cejudo-Martín P, et al. Increased production of vascular endothelial growth factor in peritoneal macrophages of cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2001 ; 34 : 487–93.

[220] Fernandez M, et al. Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation by combined vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor blockade in rats. *Hepatology* 2007;46:1208–17.

[221] Bosch J, Abraldes JG, Fernández M, García-Pagán JC. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis : new targets in the treatment of portal hypertension. *J Hepatol* 2010 ; 53 : 558–67.

[222] Knidri et al. Syndrome hépatorénal dans une population de cirrhotiques : fréquence, facteurs prédictifs et pronostic. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2012 ; 8 : 338–373

[223] Appenrodt B, Grunhage F, Gentermann MG, Thyssen L, Sauerbruch T, Lammert F. Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2) variants are genetic factors for death and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *Hepatology* 2010 ; 51 : 1327–33.

[224] Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis : Perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003 ; 37 : 233-243.

[225] Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1018–1026.

[226] Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P. Hyponatremia in cirrhosis : Results of a patient population survey. *Hepatology* 2006 ; 44 : 1535-42

[227] Moreau R. Hyponatremia in cirrhosis. Pathophysiology, prevalence, prognostic value, treatment. *Acta Gastroenterol Belg* 2008 ; 71 : 379-85.

[228] The European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* (2018)

[229] Ginès P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis : pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology* 2008 ; 48 : 1002-10.

[230] Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1581-9

[231] Kim WR, Biggins SW, Kremers WK et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1018-26.

[232] Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2005 ; 41 : 32–39.

[233] Porcel A, Diaz F, Rendon P, Macias M, Martin-Herrera L, Giron-Gonzalez JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med* 2002 ; 162 : 323–328 ; Cordoba J, Garcia-Martinez R, Simon-Talero M. Hyponatremic and hepatic encephalopathies : similarities, differences and coexistence. *Metab Brain Dis* 2010 ; 25 : 73–80.

[234] Cordoba J, Garcia-Martinez R, Simon-Talero M. Hyponatremic and hepatic encephalopathies : similarities, differences and coexistence. *Metab Brain Dis* 2010 ; 25 : 73–80.

[235] Amodio P, Del Piccolo F, Pettenu E, Mapelli D, Angeli P, Iemmolo R, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2001 ; 35 : 37–45.

[236] Londono MC, Guevara M, Rimola A, Navasa M, Taura P, Mas A, et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 1135–1143.

[237] Ahluwalia V, et al. Correction of hyponatraemia improves cognition, quality of life, and brain oedema in cirrhosis. *J Hepatol*. 2015 ; 62(1) : 75–82.

[238] Z. Benhaddouch et al. Mortalité et pronostic des patients cirrhotiques en encéphalopathie hépatique admis en réanimation. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2007 ; 26 : 490–495

[239] Pierre Berliou et al. Encéphalopathie hépatique. *POST'U* (2014) > 1-7

[240] Saleh Elwir et al. Hepatic Encephalopathy : An Update on the Pathophysiology and Therapeutic Options. *J Clin Transl Hepatol*. 2017 Jun 28 ; 5(2) : 142–151

[241] Riordan SM, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 1997 ; 337(7) : 473–9.

[242] Guevara M et al. Risk factors for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and refractory ascites : relevance of serum sodium concentration. *Liver Int*. 2010 Sep ; 30 (8) : 1137-42.

[243] Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2011 ; 365 : 147–156

[244] Maruyama H, Okugawa H, Takahashi M, Yokosuka O. De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis : predictive factors and long-term outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2013 ; 108 : 568–574.

[245] Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M, Manguso F, Iannaccone L, Grandone E, Balzano A. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2004 ; 40 : 736–741.

[246] Zocco MA, Di Stasio E, De Cristofaro R, Novi M, Ainora ME, Ponziani F, Riccardi L, Lancellotti S, Santoliquido A, Flore R, et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis : correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol*. 2009 ; 51 : 682–689.

[247] Ma J, Yan Z, Luo J, Liu Q, Wang J, Qiu S. Rational classification of portal vein thrombosis and its clinical significance. *PLoS One* 2014 ; 9 (11) : e112501.

[248] Stine JG, Wang J, Shah PM, Argo CK, Intagliata N, Uflacker A, Caldwell SH, Northup PG. Decreased portal vein velocity is predictive of the development of portal vein thrombosis : A matched case-control study. *Liver Int* 2018 ; 38 (1) : 94-101.

[249] Loffredo D, Pastori A, Farcomeni F, Violi Effects of anticoagulants in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis : a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017

[250] Lebreton A, Sinigre T, Pereira B, Lamblin G, Duron C, Abergel A. Plasma hypercoagulability in the presence of thrombomodulin but not of activated protein C in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017 ; 32 (4) : 916-24.

[251] Pradella P, Bonetto S, Turchetto S, Uxa L, Comar C, Zorat F, De Angelis V, Pozzato G. Platelet production and destruction in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2011 ; 54 : 894–900.

[252] Lisman T, Porte RJ. Platelet function in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2012 ; 56 : 993–994 ; author reply 994-995.

[253] Qi X, De Stefano V, Su C, Bai M, Guo X, Fan D. Associations of antiphospholipid antibodies with splanchnic vein thrombosis : a systematic review with meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015 ; 94 (4) : e496.

[254] Qi X, Ren W, De Stefano V, Fan D. Associations of coagulation factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis : a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 12 (11) : 1801-12 e7

[255] Abergel A et al. Thrombose de la veine porte au cours de la cirrhose. *HEPATO-GASTRO et Oncologie digestive* vol. 25 n8 supplément 2, septembre 2018

[256] Chen H, Trilok G, Wang F, Qi X, Xiao J, Yang C. A single hospital study on portal vein thrombosis in cirrhotic patients - clinical characteristics and risk factors. *Indian J Med Res.* 2014 ; 139 : 260–266.

[257] Leona von Koçkrit. Portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gastroenterology Report.* 2017 ; 5(2) : 148–156

[258] Kamran Bagheri Lankaran et al. Risk Factors for Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis Awaiting Liver Transplantation in Shiraz, Iran. *Hepat Mon.* 2015 December ; 15(12) : e26407.

[259] Rosa Zampino et al. The use of nonselective beta blockers is a risk factor for portal vein thrombosis in cirrhotic patients. *Saudi Journal of Gastroenterology* 2018

[260] Qi XS, Bai M, Fan DM. Nonselective beta-blockers may induce development of portal vein thrombosis in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014 ; 20 (32) : 11463-6.

[261] Yasir Furkan Cagin. The risk factors of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2019 ; 17 (04) : 3189-3194

[262] Nery F, Chevret S, Condat B, de Raucourt E, Boudaoud L, Rautou PE, Plessier A, Roulot D, Chaffaut C, Bourcier V, et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis : results of a longitudinal study. *Hepatology*. 2015 ; 61 : 660–667.

[263] Nonami T, Yokoyama I, Iwatsuki S, Starzl TE. The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation. *Hepatology*. 1992 ; 16 : 1195–1198.

[264] Scheiner B, Stamment PR, Pokorny S, Bucsics T, Schwabl P, Brichta A, Thaler J, Lampichler K, Ba-Ssalamah A, Ay C, et al. Anticoagulation in non-malignant portal vein thrombosis is safe and improves hepatic function. *Wien Klin Wochenschr*. 2018

[265] Cruz-Ramón V, Chinchilla-López P, Ramírez-Pérez O, Aguilar-Olivos NE, Alva-López LF, Fajardo-Ordoñez E, Ponciano-Rodríguez G, Northup PG, Intagliata N, Caldwell SH, et al. Thrombosis of the Portal Venous System in Cirrhotic vs. Non-Cirrhotic Patients. *Ann Hepatol*. 2018 ; 17 : 476–481.

[266] Hernández Conde M, Llop Herrera E, de la Revilla Negro J, Pons Renedo F, Fernández Puga N, Martínez Porras JL, Trapero Marugan M, Cuervas-Mons V, Sánchez Turrión V, Calleja Panero JL. Prevalence and outcome of portal thrombosis in a cohort of cirrhotic patients undergoing liver transplantation. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016 ; 108 : 716–720.

[267] Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, Sommacale D, Paradis V, Condat B, Denninger MH, Sauvanet A, Valla D, Durand F. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation : usefulness of screening and anticoagulation. *Gut*. 2005 ; 54 : 691–697

[268] Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, Margaglione M, Sacco M, Martino R, et al. Portal vein thrombosis after variceal endoscopic sclerotherapy in cirrhotic patients : role of genetic thrombophilia. *Endoscopy* 2002 ; 34 (7) : 535-8.

[269] Chang CJ, Shiau YT, Chen TL, Hou MC, Sun CH, Liao WC, Lin HC, Lee SD. Pyogenic portal vein thrombosis as a reservoir of persistent septicemia after cyanoacrylate injection for bleeding gastric varices. *Digestion*. 2008 ; 78 (2-3) : 139-43.

[270] Habu D, Nishiguchi S, Shiomi S, Tamori A, Sakaguchi H, Takeda T, et al. Portal vein thrombosis following percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma. *Indian J Gastroenterol* 2002 ; 21 : 162-3.

[271] Francica G. Complications of radio-frequency thermal ablation. *Radiology* 2001 ; 220 : 554.

[272] Simonetti RG, Liberati A, Angiolini C, Pagliaro L. Treatment of hepatocellular carcinoma : A systematic review of randomized controlled trials. *Annals of Oncology*. 1997 ; 8 : 117-136.

[273] El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular Carcinoma : Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007 ; 132 : 2557–2576

[274] Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level. *JAMA Oncol* 2017 ; 3 : 1683–1691.

[275] Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Robbins SL, Cotran RS. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia : Elsevier Saunders; 2004.

[276] World Health Organization, I.A.f.R.o.C. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.

[277] Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus : A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006 ; 43 : 1303–1310.

[278] Kwon Ma S et al. Hyponatremia Associated with Hepatocellular Carcinoma. *Intern Med*. 2016 ; 55(8) : 961-3

[279] karoui s, hamzaoui s, sahli f, matri s, boubaker j, filali a. Mortalité au cours des cirrhoses : Prévalence, causes et facteurs prédictifs. *Tunis Med* 2002 ; 80 (1) : 21-25

[280] Jepsen P, Vilstrup H, Andersen PK, Lash TL, Sørensen HT. Comorbidity and survival of Danish cirrhosis patients : a nation wide population-based cohort study. *Hepatology* 2008 ; 48 : 214–20.

[281] Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. All-cause mortality in people with cirrhosis compared with the general population : a population-based cohort study. *Liver Int* 2012 ; 32 : 79–84.

## VII. ANNEXES

### 1. ANNEXE 1 : FICHE DE COLLECTE DES DONNEES

Nom : Prénom :

Age : Sexe :

Domicile :

Profession :

Niveau Socio-économique :

Tel :

Date d'inclusion :

ANTECEDENTS :

Ictère

Médicament au long cours (>3 mois) Préciser

Alcool Tabac

Tatouage / scarification

Toxicomanie intraveineuse

Transfusion

Maladies : (à préciser)

Date du Diagnostic de la cirrhose

Circonstance de diagnostic de la cirrhose

Etiologie de la Cirrhose :

Eléments du diagnostic étiologique de la cirrhose :

Traitement étiologique de la cirrhose :

Décompensations antérieures de la cirrhose avant inclusion : (type/Nbre/trt)

1/

2/

3/

4/

Signes Cliniques :

TA : ..... Pouls : ..... Température : .....

Douleur abdominale

Foie :

Hépatomégalie (0,1)

Flèche hépatique :LMC : ..... cm

Surface 1 :Régulière 2 :Irrégulière

Consistance 1 :Ferme 2 :Mole : 3 :Dure

Bord inf 1 : Mousse 2 :Tranchant

Sensibilité 1 :Indolore 2 :Sensible : 3 :Dououreux

Splénomégalie Stade (1,2,3,4,5)

Ascite 1 : Lame 2 : Moyenne 3 : Abondante

OMI

CVC

Angiome stellaire

Erythrose palmaire

Ictère

Troubles endocriniens Préciser : .....

Encéphalopathie Stade (1,2,3,4)

Hématémèse

Melena

Anémie

Amaigrissement (poids) : .....kgs

Toucher pelvien : .....

Autres : .....

Biologie :

Transaminases : ALAT ASAT

Phosphatases alcalines GGT

TP

Bilirubine totale Bilirubine Conjuguée

Electrophorèse des protides :

Albumine

Bloc beta-gama

Autres :

Ionogramme Sanguin k+ Na+ CL- Ca+

Ionogramme Urinaire k+ Na+ CL- Ca+

Glycémie

Créatine Urée Acide Urique NH3+

VS CRP

Cortisol libre

Copeptine

Antigène facteur Willbrand

Vitamine D

AgHBs Ac anti VHC

Alpha fœtoprotéine

NFS

GB PNN lymphocyte

GR HB VGM

CCMH Plaquettes

Procalcitonine sanguine

Liquide d'ascite (0,1)

Cytologie

Bactériologie

Chimie

CHILD PUGH (A, B, C) =

MELD =

## Morphologie :

## 1/ Echographie +/- Doppler

Taille du foie (1: normale 2:Hypertrophie 3: Atrophie )

Diamètre hépatique

Diamètre du lobe hépatique droit

Diamètre du lobe hépatique gauche

Echostructure :(1 : hypoéchogène 2 : hyperéchogène 3 :hétérogène  
4 :homogène)

Contours du foie :

Tronc porte : Calibre Perméabilité direction du flux

Réseau de suppléance (à préciser) :

Reperméabilisation de la veine ombilicale

Rate

Epanchement ascitique :

## 2/ TDM abdomino-pelvienne

Motif de réalisation

Résultat

## Endoscopie digestive haute :

VO : absents VO grade I VO grade II VO grade III

VOG : absents VOG I VOG II

IGV : absents IGV I IGV II

Gastropathie hypertensive : absente minime sévère

Varices ectopiques (topographie à préciser)

Fibroscan : Elasticité (KPa) : = F

Indice Giannini : PLT/longueur de la rate

Indice Diamètre lobe hépatique droit / Alb serum :

## PBF :

Non :

Oui : Résultat

## Traitement :

Type de traitement (préciser l'indication) :

1/

2/

3/

4/

5/

6/

7/

## EVOLUTION :

A trois mois :

Poids (kgs) :

Température :.....

Evolution des signes antérieurs

Ascite 1 : lame 2 :Moyenne 3 :Abondante

Encéphalopathie stade (1,2,3,4)

Syndrome d'HTP

Syndrome hépato-rénal

Nouveaux signes (à préciser)

Bilan biologique :

Transaminases : ALAT ASAT

Phosphatases alcalines GGT

TP

Bilirubine totale Bilirubine Conjuguée

Albumine

Ionogramme Sanguin k+ Na+ CL- Ca+

Ionogramme Urinaire k+ Na+ CL- Ca+

Glycémie

Créatine Urée Acide Urique NH3+

VS CRP

Cortisol libre

Copeptine

Antigène facteur Willbrand

Vitamine D

NFS

GB PNN lymphocyte

GR HB VGM

CCMH Plaquettes

Procalcitonine sanguine

Liquide d'ascite (0,1)

Cytologie

Bactériologie

Chimie

CHILD PUGH (A, B, C) =

MELD =

Traitement suivi (ajustement thérapeutique à préciser)

A six mois :

Poids (kgs) :

Température :.....

Evolution des signes antérieurs

Ascite 1 : lame 2 :Moyenne 3 :Abondante

Encéphalopathie stade (1,2,3,4)

Syndrome d'HTP

Syndrome hépato-rénal  
 Nouveaux signes (à préciser)  
 Bilan biologique :  
 Transaminases : ALAT ASAT  
 Phosphatases alcalines GGT  
 TP  
 Bilirubine totale Bilirubine Conjuguée  
 Albumine  
 Ionogramme Sanguin k+ Na+ CL- Ca+  
 Ionogramme Urinaire k+ Na+ CL- Ca+  
 Glycémie  
 Créatine Urée Acide Urique NH3+  
 VS CRP  
 Cortisol libre  
 Copeptine  
 Antigène facteur Willbrand  
 Vitamine D  
 NFS  
 GB PNN lymphocyte  
 GR HB VGM  
 CCMH Plaquettes  
 Procalcitonine sanguine Alpha foetoprotéine  
 Liquide d'ascite (0,1)  
 Cytologie  
 Bactériologie  
 Chimie  
 CHILD PUGH (A, B, C) =  
 MELD =

Echographie abdominale  
 Fibroscan  
 Traitement suivi (ajustement thérapeutique à préciser)  
 A neuf mois :  
 Poids (kgs) :  
 Température :.....  
 Evolution des signes antérieurs  
 Ascite 1 : lame 2 : Moyenne 3 : Abondante  
 Encéphalopathie stade (1,2,3,4)  
 Syndrome d'HTP  
 Syndrome hépato-rénal  
 Nouveaux signes (à préciser)  
 Bilan biologique :  
 Transaminases : ALAT ASAT  
 Phosphatases alcalines GGT  
 TP  
 Bilirubine totale Bilirubine Conjuguée

Albumine  
 Ionogramme Sanguin k+ Na+ CL- Ca+  
 Ionogramme Urinaire k+ Na+ CL- Ca+  
 Glycémie  
 Créatine Urée Acide Urique NH3+  
 VS CRP  
 Cortisol libre  
 Copeptine  
 Antigène facteur Willbrand  
 Vitamine D  
 NFS  
 GB PNN lymphocyte  
 GR HB VGM  
 CCMH Plaquettes  
 Procalcitonine sanguine  
 Liquide d'ascite (0,1)  
 Cytologie  
 Bactériologie  
 Chimie  
 CHILD PUGH (A, B, C) =  
 MELD =

Traitement suivi (ajustement thérapeutique à préciser)

A douze mois :

Poids (kgs) :

Température :.....

Evolution des signes antérieurs

Ascite 1 : lame 2 : Moyenne 3 : Abondante

Encéphalopathie stade (1,2,3,4)

Syndrome d'HTP

Syndrome hépato-rénal

Nouveaux signes (à préciser)

Bilan biologique :

Transaminases : ALAT ASAT

Phosphatases alcalines GGT

TP

Bilirubine totale Bilirubine Conjuguée

Albumine

Ionogramme Sanguin k+ Na+ CL- Ca+

Ionogramme Urinaire k+ Na+ CL- Ca+

Glycémie

Créatine Urée Acide Urique NH3+

VS CRP

Cortisol libre

Copeptine

Antigène facteur Willbrand

Vitamine D

NFS

GB PNN lymphocyte

GR HB VGM

CCMH Plaquettes

Procalcitonine sanguine Alpha fœtoprotéine

Liquide d'ascite (0,1)

Cytologie

Bactériologie

Chimie

CHILD PUGH (A, B, C) =

MELD =

Echographie abdominale

Fibroscan

Traitement suivi (ajustement thérapeutique à préciser)

## COMPLICATIONS

## Décompensation 1 :

Délai de survenue après le diagnostic

Circonstances du diagnostic

Traitements antérieurs

Infection en cours (à préciser)

Facteurs précipitants :

Signes cliniques : TA

## Bilan Biologique :

Transaminases : ALAT ASAT

Phosphatases alcalines GGT

TP

Bilirubine totale Bilirubine Conjuguée

Electrophorèse des protides :

Albumine

Bloc beta-gama

Autres :

Ionogramme Sanguin k+ Na+ CL- Ca+

Ionogramme Urinaire k+ Na+ CL- Ca

Glycémie

Créatine Urée Acide Urique NH3+

VS CRP

Cortisol libre

Copeptine

Antigène facteur Willbrand

Vitamine D

AgHBs Ac anti VHC

Alpha fœtoprotéine

NFS (0,1)

GB PNN lymphocyte

GR HB VGM

CCMH Plaquettes

Procalcitonine sanguine

Liquide d'ascite (0,1)

Cytologie

Bactériologie

Chimie

CHILD PUGH (A, B, C) =

MELD =

Bilan morphologique :

Endoscopie digestive haute :

Fibroscan : Elasticité (KPa)

Indice Giannini : PLT/longueur de la rate

Indice Diamètre lobe hépatique droit / Alb serum :

Traitement

## Décompensation 2 :

Délai de survenue après le diagnostic

Circonstances du diagnostic

Traitements antérieurs

Infection en cours (à préciser)

Facteurs précipitants :

Signes cliniques : TP

## Bilan Biologique :

Transaminases : ALAT

ASAT

Phosphatases alcalines

GGT

TP

Bilirubine totale

Bilirubine Conjuguée

Electrophorèse des protides :

Albumine

Bloc beta-gama

Autres :

Ionogramme Sanguin k+

Na+

CL-

Ca+

Ionogramme Urinaire k+

Na+

CL-

Ca

Glycémie

Créatine

Urée

Acide Urique

NH<sub>3</sub><sup>+</sup>

VS

CRP

Cortisol libre

Copeptine

Antigène facteur Willbrand

Vitamine D

AgHBs

Ac anti VHC

Alpha fœtoprotéine

NFS (0,1)

GB

PNN

lymphocyte

GR

HB

VGM

CCMH

Plaquettes

Procalcitonine sanguine

Liquide d'ascite (0,1)

Cytologie

Bactériologie

Chimie

CHILD PUGH (A, B, C) =

MELD =

Bilan morphologique :

Endoscopie digestive haute :

Fibroscan : Elasticité (KPa)

Indice Giannini : PLT/longueur de la rate

Indice Diamètre lobe hépatique droit / Alb serum :

Traitement

## Décompensation 3 :

Délai de survenue après le diagnostic

Circonstances du diagnostic

Traitements antérieurs

Infection en cours (à préciser)

Facteurs précipitants :

Signes cliniques : TA

## Bilan Biologique :

Transaminases : ALAT

ASAT

Phosphatases alcalines

GGT

TP

Bilirubine totale

Bilirubine Conjuguée

Electrophorèse des protides :

Albumine

Bloc beta-gama

Autres :

Ionogramme Sanguin k+

Na+

CL-

Ca+

Ionogramme Urinaire k+

Na+

CL-

Ca

Glycémie

Créatine

Urée

Acide Urique

NH<sub>3</sub><sup>+</sup>

VS

CRP

Cortisol libre

Copeptine

Antigène facteur Willbrand

Vitamine D

AgHBs

Ac anti VHC

Alpha fœtoprotéine

NFS (0,1)

GB

PNN

lymphocyte

GR

HB

VGM

CCMH

Plaquettes

Procalcitonine sanguine

Liquide d'ascite (0,1)

Cytologie

Bactériologie

Chimie

CHILD PUGH (A, B, C) =

MELD

Bilan morphologique :

Endoscopie digestive haute :

Fibroscan : Elasticité (KPa)

Indice Giannini : PLT/longueur de la rate

Indice Diamètre lobe hépatique droit / Alb serum :

Traitement

## Décompensation 4 :

Délai de survenue après le diagnostic

Circonstances du diagnostic

Traitements antérieurs

Infection en cours (à préciser)

Facteurs précipitants :

Signes cliniques : TA

## Bilan Biologique :

Transaminases : ALAT

ASAT

Phosphatases alcalines

GGT

TP

Bilirubine totale

Bilirubine Conjuguée

Electrophorèse des protides :

Albumine

Bloc beta-gama

Autres :

Ionogramme Sanguin k+

Na+

CL-

Ca+

Ionogramme Urinaire k+

Na+

CL-

Ca

Glycémie

Créatine

Urée

Acide Urique

NH3+

VS

CRP

Cortisol libre

Copeptine

Antigène facteur Willbrand

Vitamine D

AgHBs

Ac anti VHC

Alpha fœtoprotéine

NFS (0,1)

GB

PNN

lymphocyte

GR

HB

VGM

CCMH

Plaquettes

Procalcitonine sanguine

Liquide d'ascite (0,1)

Cytologie

Bactériologie

Chimie

CHILD PUGH (A, B, C) =

MELD

Bilan morphologique :

Endoscopie digestive haute :

Fibroscan : Elasticité (KPa)

Indice Giannini : PLT/longueur de la rate

Indice Diamètre lobe hépatique droit / Alb serum :

Traitement

DECES

Date : .....

Délais (début de la maladie) : .....

Délais (diagnostic) : .....

Circonstance      1 :CHC  
                          2 :IHC  
                          3 :HD  
                          4 :Infection  
                          5 :Autres