

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Intérêt de l'élastométrie hépatique dans le dépistage et la stadification des varices œsophagiennes chez les patients cirrhotiques

MEMOIRE PRESENTE PAR

M. Mbarek AZOUAOUI

Né le 15/01/1976 à Alnif-Errachidia

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

Option : Hépto-Gastroentérologie

Directeur de mémoire : M. le Professeur Adil IBRAHIMI

Session : Juin / 2011

PLAN

RESUME	4
I. INTRODUCTION.....	6
II. BUTS DE L'ETUDE	9
III. PATIENTS ET METHODES	10
A. INCLUSION ET RECUEIL DES DONNEES.....	10
B. L'ENDOSCOPIE DIGESTIVE.....	13
C. MESURE DE L'ELASTICITE HEPATIQUE	14
D. ANALYSE STATISTIQUE	15
IV. RESULTAS.....	16
A. CARACTERISTIQUES GENERALES.....	16
1. Age et sexe.....	16
2. Données de l'examen cliniques des patients	16
3. Causes et état de cirrhose	17
4. Données biologiques des patients	18
5. Données échographiques	19
6. Ponction biopsie hépatique	19
7. Résultats de l'endoscopie digestive.....	19
8. Résultats de mesure de l'élasticité hépatique.....	20
B. ELASTICITE ET PRESENCE DEVARICE OESOPHAGIENNE.....	21
C. ELASTICITE ET GRADE DE VARICE OESOPHGIENNE	23

D. COMPARAISON ENTRE L'ELASTOMETRIE HEPATIQUE ET AUTRES PARAMETRES DE H'HYPERTENSION PORTALE DANS LE DIAGNOSTIC ET LA STADIFICATION DES VARICES OESOPHAGIENNES.....	25
V. DISCUSSION	26
VI. CONCLUSION	32
VII. BIBLIOGRAPHIE	33

RESUME

Introduction : L'hémorragie digestive par rupture de varices oesophagienne (VO) est une complication grave qui peut survenir au cours des hépatopathies chroniques et s'associe à une mortalité élevée. Le dépistage endoscopique des VO est relativement invasif, mal toléré et mal accepté par de nombreux patients, ceci a conduit à chercher un moyen non invasif performant pour identifier les malades à haut risque de varices. En effet certaines études ont montré que l'élasticité hépatique mesurée par le FibroScan® permet de prédire l'existence et le grade de VO.

But de travail : Etablir une relation entre, d'une part l'élasticité hépatique et la présence de VO et d'autre part entre l'élasticité et le grade de VO chez les malades cirrhotiques.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective, mono-centrique, ayant commencé en janvier 2010 (étude en cours) incluant tous les malades cirrhotiques compensé ou non, suivis au CHU Hassan II de Fès. Une endoscopie digestive haute était réalisée chez tous les malades inclus par un opérateur ignorant les résultats de FibroScan®. L'élasticité hépatique est mesurée également chez tous les malades par le FibroScan® par un opérateur ignorant aussi les résultats d'endoscopie.

Résultats : la population était composée de 22 malades, d'âge moyen 57 +/- 13,3 ans, avec 72,7% d'hommes. La cause de la cirrhose était le VHC dans 68,2%, le VHB dans 4,5%, la CBP dans 4,5% et inconnue chez 22,7%. Elle était compensée chez 59,1% des cas. Vingt patients (90,9%) avaient des VO, seulement 02 patients (9,1%) qui n'avaient pas de VO. treize cas (59,1%) avaient des grosses VO. la moyenne de l'élasticité hépatique était de 34,9 +/- 24,7 Kpa.. L'AUC pour le

diagnostic des grosses VO était de 0,60 (IC à 95% de 0,35 – 0,84), la valeur seuil était de 14,5 Kpa avec une sensibilité de 70% et une spécificité de 45%.

Conclusion : Les résultats préliminaires de notre étude prospective, qui est en cours, malgré son faible effectif, suggèrent que la mesure de l'élasticité hépatique par le FibroScan® permet de prédire la présence de grosse VO (de grade \geq II) chez les patients cirrhotiques ayant une élasticité hépatique supérieure à 14,5 Kpa.

Mots clés : cirrhose du foie, elastométrie hépatique, endoscopie digestive haute, dépistage des varices oesophagienne, Hypertension portale.

I. INTRODUCTION

L'hémorragie digestive est une complication grave qui peut survenir au cours des hépatopathies chroniques et s'associe à une mortalité élevée. La cause la plus fréquente est la rupture de varices œsophagiennes (VO) dont la mortalité liée à l'épisode hémorragique est de 30 à 50% en l'absence de traitement.

La mortalité chez les patients atteints de cirrhose n'a cessé de diminuer au cours des dernières décennies grâce à la prévention active des complications de la cirrhose notamment l'hémorragie digestive et les infections bactériennes [1]. Ces mesures, en particulier la prévention de l'hémorragie digestive par rupture de VO qui reposent sur le traitement pharmacologique [2-3], et/ou la ligature élastique [4], sont largement considérées comme efficace et contribuent à la réduction de la mortalité.

Le risque de saignement par rupture de VO est clairement lié à la taille des VO, ce risque varie de 7% pour les VO de grade 1 à 30% pour les VO de grade 2 ou 3 [5-6]. Par conséquent la prévention primaire de la rupture des VO s'applique aux patients chez qui on avait diagnostiqué par endoscopie digestive haute périodique de grosses varices (de grade 2 et 3). Compte tenu d'une forte prévalence de VO chez le cirrhotique variant de 24 à 80% selon les études, l'examen endoscopique est justifié chez tous les malades atteints de cirrhose car lorsque les varices sont présents un traitement prophylactique des hémorragies doit être envisagé. Plusieurs conférences de consensus avaient confirmé que la surveillance périodique des VO minimales chez le cirrhotique est justifiée et que le rythme optimal de surveillance varie d'un an à 3 ans [7-8].

Le nombre de patients éligibles pour le dépistage des VO dépend de la prévalence de la cirrhose dans la population générale et sur les critères de sélection choisis. Si tous les patients cirrhotiques sont concernés par le dépistage endoscopique, et comme le nombre de cas de cirrhose dépistée devient de plus en plus important, le nombre d'endoscopie à réaliser serait considérable. Le programme de surveillance endoscopique chez ces patients peut entraîner alors de lourd fardeau économique, même pour les pays développés [9]. En outre la répétition des endoscopies digestives, lorsqu'ils ne sont pas effectuées sous anesthésie générale ou sédation profonde, est souvent mal acceptées par les patients et peuvent refuser le suivi endoscopique [10]. Pour ces raisons une sélection de patients avec une forte probabilité d'avoir de VO et en particulier les grosses VO au risque de rupture a été proposée en utilisant divers critères non invasifs [11-12-13]. Ces critères de sélection sont présumés soit simples, mais mal discriminants, ou multiples, mais complexes et difficilement utilisable dans la pratique clinique.

Il y avait encore un besoin d'un paramètre simple et fiable qui pourrait limiter les indications de l'endoscopie digestive haute à un sous groupe de patients particulièrement à risque. En effet certaines études [19-20-21-35-36-37-38] avaient proposé l'élastométrie impulsionnelle comme une nouvelle méthode qui permet de prédire l'existence et le grade de VO. Elle repose sur la mesure de l'élasticité hépatique à partir de la vitesse de propagation d'une onde élastique de basse fréquence à travers le tissu hépatique [14]. Cette méthode est entièrement non invasive et bien acceptée par les patients. Elle est corrélée à l'étendue de la fibrose et est particulièrement fiable pour le diagnostic de la cirrhose [16].

Notre objectif dans cette étude était de tenter d'établir une relation entre, d'une part l'élasticité hépatique et la présence de VO et d'autre part entre l'élasticité et le grade de VO chez les malades cirrhotiques.

II. BUT DE L'ETUDE

1- Objectifs primaires :

- Etablir une relation entre l'élasticité hépatique et la présence de VO chez les malades cirrhotiques suivis au CHU Hassan II de Fès.
- Etablir une relation entre l'élasticité hépatique et le grade de VO

2- Objectif secondaire :

- Comparer les résultats de l'élasticité hépatique dans l'évaluation de l'hypertension portale et d'autres paramètres reflétant cette dernière, notamment le ratio taux de plaquettes/diamètre splénique, le taux de plaquettes, le diamètre splénique, le taux de prothrombine (TP), le score AAR (ASAT/ALAT ratio), le score APRI (ASAT -to- platelet ratio index) et le score FIB-4.

III. PATIENTS ET METHODES

A. INCLUSION ET RECUEIL DES DONNEES

Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle et monocentrique ayant commencée en janvier 2010 (étude en cours) qui intéressent tous les patients cirrhotiques compensés ou non, suivi au CHU de Hassan II de Fès. L'analyse préliminaire était effectuée sur une période de 13 mois (de janvier 2010 au fin janvier 2011)

Le recueil des données a été effectué à l'aide de dossier médical de chaque patient. Ce recueil était facilité grâce à une fiche d'exploitation préétablie à cet effet (fig.1). Tous les patients cirrhotiques, hospitalisés ou vus en consultation, inclus à cette occasion étaient l'objet d'une enquête renseignant sur l'âge, sexe, cause de la cirrhose, données de l'examen clinique, indice de masse corporelle (IMC) et données biologiques (albumine, gamma globulines, bilirubine totale (BT), TP, ASAT, ALAT, GGT et taux de plaquettes). Ces examens biologiques étaient faits le même jour de mesure de l'élasticité ou les jours suivant ou précédant rapidement la réalisation de FibroScan®. A partir de ces paramètres sériques, certains scores ont été établis comme le score AAR, le score APRI, et FIB-4 ont été calculés automatiquement à partir d'un fichier Excel établi par le Pr Vincent Di MARTINO- service d'Hépatologie, CHU de Besançon), virologiques et échographiques : dans la plus part des cas, l'échographie abdominale était effectuée le même jour que le FibroScan®, avec une mesure de la taille de la rate défini par sa longueur sur la ligne axillaire. Nous avons pu donc calculer le ratio taux de plaquettes/taille de la rate [15]. A noter que le diagnostic de la cirrhose était retenu soit sur les signes évidents de celle-ci, cliniques, biologiques et radiologiques, soit sur la biopsie hépatique en cas de signes non évidents.

Le critère d'inclusion était tous patient cirrhotique compensé ou non après son accord éclairé. Etaient exclus de l'étude l'hypertension portale intra hépatique non cirrhotique, le syndrome de Budd Chiari, la thrombose portale, le carcinome hépatocellulaire

Au jour de rédaction de ce manuscrit, 22 patients ont pu être inclus.

1/ Identité :

- IP NO
- Nom & prénom :
- Age :ans
- Sexe : masculin
Féminin
- Date d'hospitalisation/...../.....
- Tel :
- Poids :Kg
- Taille :m
- IMC :Kg/m2

Examen clinique :

- 1- normal.
- 2- CVC.
- 3- Hépatomégalie.
- 4- Splénomégalie :travée de doigts.
- 5- Ascite.
- 6- Oedème des membres inférieurs.
- 7- Angiomes stellaires.
- 8- Erythrose palmaire.
- 9- Flapping Tremor.
- 10- Autres :

Cause de la cirrhose :

- 1 -HVC chronique.
- 2 -HVB chronique.
- 3 -Auto-immune.
- 4 -Alcool.
- 5 -NASH.
- 6- Inconnue
- 7 -Autre :

Evaluation de la cirrhose :

- 1- compensée
- 2- décompensée.
 - Ascite.
 - Hémorragie digestive
 - Encéphalopathie
- 3- Score de Child.
 - A.
 - B
 - C

Biologie :

- Hémoglobine :g/dl
- Globules blancs :/ mm3
- Plaquettes :/ mm3
- TP :%
- Taux d'albumine :g/l
- Bilirubine T :mg/l
- Gamma globuline: g/l
- GGT :ui/l (.....X Nle)
- ASAT :ui/l (.....XNle)
- ALAT :ui/l (.....XNle)
- Ag Hbs : + - NF
- Ac anti HVC : + - NF
- ARN du VHC : + - NF
- ADN du VHB : + - NF

ECHOGRAPHIE N° :

- Tronc porte dilaté : oui non.
- Présence de la circulation collatérale : oui non.
- Splénomégalie : oui non.
Si oui : taille :mm
- Ascite : oui non.
- Foie :
 - 1- hétérogène
 - 2- homogène.
 - 3- stéatose
- Echo-doppler abdominal
 - 1- normal
 - 2- vitesse diminuée
 - 3- inversion du flux
 - 4- non faite

RATIO : TAUX PLAQUETTES/TAILLE RATE :

FOGD N°:

- 1- varices oesophagiennes : oui : non :
si oui : -grade 1 :
-grade 2 :
-grade 3 :
-signes rouges : oui : non :
- 2- varices gastriques : oui : non :
- 3- gastropathie hypertensive : oui : non :
- 4- Normale.

PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE N°:

- 1- Faite : non faite :
- 2- Diagnostic de la cirrhose :
Histologie : non histologique :

FIBROSCAN N°:

- 1- Elasticité :Kpa
- 2- IQR:.....
- 3- Taux de réussite :

Figure1: Fiche d'exploitation

B. L'ENDOSCOPIE DIGESTIVE

L'endoscopie digestive haute était faite par un endoscopiste expérimenté au niveau de l'unité des explorations fonctionnelles digestives, ignorant les résultats de FibroScan®. Lors de cette endoscopie, on a cherché la présence ou non de VO et les classer selon la classification usuelle utilisée dans notre service (classification de FRANCHIS) : stade 1 : varices s'aplatissant à l'insufflation. Stade 2 : varices ne s'aplatissant pas à l'insufflation avec intervalles de muqueuse saine, varices occupant moins du tiers de la lumière œsophagienne et non confluentes. Stade 3 : grosses varices occupant plus du tiers de la lumière œsophagienne, ne s'aplatissant pas à l'insufflation et confluentes. On a noté aussi la présence ou non de varices gastriques (VG) (classification de SARIN) : GOV 1 : VG en continuité avec VO au dessous de la jonction oeso-gastrique vers la petite courbure. GOV2 : VG en continuité avec VO vers le fundus. IGV1 : VG isolées fundiques, IGV2 : varices ectopiques au niveau de l'antra, du pylore. Différents types de groupes ont été constitué à fin d'établir une relation entre l'élasticité et les VO : d'une part : "groupe avec la présence de VO" et "groupe sans VO" et d'autre part : "groupe VO grade <2" (= groupe sans VO et VO de grade 1) et "groupe VO grade ≥ 2 " (= groupe VO de grade 2 et grade 3"). Les patients avec des grosses VG (GOV et IGV) étaient inclus avec " groupe VO de grade ≥ 2 ".

C. MESURE DE L'ELASTICITE HEPATIQUE

La mesure d'élasticité était effectuée à l'aide de FibroScan® (EchoSens® ; Paris ; France), habituellement le même jour ou dans les jours suivant ou précédant l'endoscopie digestive haute, par un opérateur bien entraîné ignorant aussi les résultats de l'endoscopie.

Le FibroScan® est un dispositif médical de diagnostic et de quantification non invasif de la fibrose hépatique développé par la société EchoSens® (Paris, France). Les détails techniques et la procédure de l'examen ont été précédemment décrit par plusieurs auteurs [19-20-21-35-36-37-38]. Brièvement l'examen s'effectue chez un malade en position allongée, dot à plat, le bras droit sous la tête pour dégager l'hypochondre droit. Le malade n'a pas besoin d'être à jeun. Après application de gel sur la peau, la sonde est positionnée par l'opérateur au niveau d'un espace intercostal en regard du lobe droit du foie (à l'aide de l'échographie) ; seules les ondes dont la vitesse est constante dans le parenchyme hépatique sont validées par l'appareil ce qui permet d'éliminer les artefacts liés à la présence d'une structure vasculaire ou d'une lésion focale. En cas d'ascite une ponction évacuatrice était réalisée pour obtenir une fenêtre du parenchyme hépatique de plus de 4 cm pour une meilleure mesure. Les résultats sont exprimés en Kilo Pascals (KPa) et correspondent à la médiane de 10 mesures valides. Lors de l'interprétation des résultats, il faut prendre en compte deux éléments : l'interquartile range (IQR) qui apprécie la variabilité des mesures valides et qui doit être inférieure à 30% de la médiane et le taux de réussite (nombre de mesures valides par rapport au nombre de mesure effectuées) qui doit être supérieure à 60%.

D. ANALYSE STATISTIQUE

Dans un premier temps, une description de la population d'étude : caractéristiques sociodémographiques et cliniques, sera effectuée, les variables quantitatives étaient décrites en termes de moyennes et quartiles, et les variables qualitatives en termes de pourcentage. Puis une analyse univariée était faite pour chercher l'association entre les VO et certains variables explicatives (âge, sexe..ect) ensuite l'association entre l'élasticité hépatique et la présence de ou l'absence de VO, ainsi que l'association entre l'élasticité hépatique et le grade de VO.

Lors de la comparaison des groupes, nous allons utiliser les tests paramétriques classiques (Chi 2, STUDENT) en fonction de la nature de la variable à comparer ainsi que les tests non paramétriques en cas de faibles effectifs. Ces tests seront considérés comme significatifs pour un degré de signification de moins de 0,05.

Le traçage des deux courbes ROC en fonction de la sensibilité et la spécificité pour définir les seuils de diagnostic des VO et du grade de VO ≥ 2 .

L'analyse statistique a été réalisée au département de l'Information Médicale du CHU de Fès avec le logiciel SPSS version 17.0.

IV. RESULTATS

A. CARACTERISTIQUES GENERALES

Parmi les 28 malades répondant aux critères d'inclusions, 05 patients (17,8%) avaient soit un échec de mesure de l'élasticité (01 cas), son IMC était de 32, soit n'avaient pas 10 mesures valides avec un taux de succès de plus de 60% (03 patients), soit un IQR \geq 30% (01 patient). Ces cas ont été considéré comme un échec de FibroScan® (données des patients non présentées). Un patient avait refusé l'endoscopie digestive et était exclu par la suite de l'étude. Les 22 malades restants ont été inclus alors dans l'étude.

1. Age et sexe

L'âge moyen de nos patients était de 57 +/- 13,3 ans.

La population était composée de 16 hommes (72,7%) et de 06 femmes (27,3%).

2. Donnée de l'examen clinique des patients

Treize patients (59,1%) avaient un examen clinique normal. La moyenne d'IMC de l'ensemble des patients était de 24,4 +/- 4,3 Kg/m². Le tableau 1 résume les données de l'examen clinique de la population d'étude :

Tableau 1 : données de l'examen clinique des patients inclus (n = 22) :

Ex. clinique	Nombre	Pourcentage (%)
Normal	13	59,1
CVC	01	4,5
HMG	00	00
SMG	04	18,1
Ascite	02	9,1
OMI	00	00
Angiomes stellaires	01	4,5
Erythrose palmaire	00	00
Autres :		
méléna	03	13,6
IRCT* dialysé	01	4,5

*insuffisance rénale terminale chronique

3. Causes et état de cirrhose

La cause de la cirrhose était le virus C chez 15 patients (68,2%), le virus B dans un cas (4,5%), la cirrhose biliaire primitif dans un cas (4,5%) et la cause était inconnue dans 05 cas (22,7%).

La cirrhose était compensée chez 13 malades (59,1%) et décompensée chez 09 malades (07 cas avait une décompensation ascitique et hémorragique, 01 cas avait une décompensation ascitique et 01 cas une décompensation hémorragique. Onze patients (50%) avaient un score de Child-Pugh A et 11 cas (50%) avaient un score de Child-Pugh B. Le tableau 2 résume les données sur les étiologies et la classification de la cirrhose.

Tableau 2: étiologies et classification de la cirrhose.

Variable	N	%
Cause de la cirrhose :		
HVC	15	68,2
VHB	01	4,5
CBP	01	4,5
Inconnue	05	22,7
Etat de la cirrhose :		
Compensée	13	59,1
Décompensée	09	40,9
Ascite isolée :	01	4,5
HDH isolée	01	4,5
Ascite + HDH	07	31,8
Score de Child :		
A	11	50
B	11	50
C	00	00

4. Données biologiques des patients

Le tableau 3 résume les résultats de la biologie de routine chez nos patients :

Tableau 3 : donnée biologiques des patients (n = 22) :

Variable	N(%)	moyenne
Hémoglobine (g/dl)	22(100)	11,8± 2,2
Globules blancs (elt/mm ³)	22(100)	5311,3±3447,8
Plaquettes (elt/mm ³)	22(100)	102427,2+/-49347,1
TP (%)	22(100)	75,7 +/- 16,3
Albumine (g/l)	14(63,6)	38,4 +/- 7,2
	ND 8(36,3)	
Bilirubine totale (mg/l)	20 (90,9)	18,1 +/- 12,4
	ND 02(9,1)	
Gamma globuline (g/l)	07 (31,8)	19,4 +/- 7,4
	ND 15 (68,1)	
GGT (ui/l)	12 (54,5)	73,08 +/- 66,06
	ND 10 (45,5)	
ASAT (ui/l)	22 (100)	83 +/- 60,2
ALAT (ui/l)	22 (100)	58,2 +/- 34,2

ND: non déterminé

5. Données échographiques :

L'échographie abdominale était réalisée souvent le même jour que le FibroScan® ou dans la même semaine et permettait ; en plus de la contribution au diagnostic non histologique de la cirrhose, et le respect des critères d'exclusion (thrombose porte, CHC, HTP non cirrhotique, Syndrome de Budd Chiari) ; de mesurer le diamètre de la rate et par la suite le calcul de rapport taux de plaquettes/diamètre splénique. La moyenne de diamètre était de 150,32 +/- 33,17 mm. La moyenne du ratio taux de plaquettes/diamètre splénique était 755,8 +/- 355,7.

Trois patients qui avaient uniquement un tronc porte dilaté et un patient avait une circulation collatérale, 14 patients (63,6%) avaient une splénomégalie, 08 patients (36,4%) avaient de l'ascite, le foie était hétérogène chez 16 cas (72,7%) et homogène chez 06 patients (27,3%).

6. Ponction biopsie hépatique

Elle était faite seulement chez 03 cas (13,6%) et a confirmé le diagnostic histologique de cirrhose chez tous les trois cas. Chez dix neuf patients (86,3%) le diagnostic de cirrhose était retenu sur les données cliniques, biologiques et radiologiques.

7. Résultats de l'endoscopie digestive

Vingt patients (90,9%) avaient des VO, seulement deux patients (9,1%) qui n'avaient pas de VO. Sept patients (31,8%) avaient des VO de grade I, 08 patients (36,3%) avaient des VO de grade II, 05 patients (22,7%) avaient des VO de grade III, 09 patients (40,9%) avaient une gastropathie d'hypertension portale, seul un patient avait une varice gastrique. Neuf patients (40,9%) appartenait au groupe "VO de grade < II" et 13 cas (59,1%) appartenait au groupe "VO de grade ≥ II".

8. Résultats de mesure de l'élasticité hépatique

Dans notre série, la moyenne de l'élasticité hépatique était de 34,9 +/- 24,7 Kpa, avec une moyenne de l'interquartile range de 4,3 +/- 3,2 Kpa et un taux de réussite de 92,6 +/- 11,2 %.

B. ELASTICITE ET PRESENCE DE VO

Les caractéristiques cliniques et paracliniques des deux groupes "absence de VO" et "présence de VO" sont résumées dans le tableau 4 :

Tableau 4: données cliniques et paracliniques du groupe "présence de VO" versus "absence de VO" (n = 22):

	Groupe absence de VO	présence de VO	p
N	02	20	
Age (année)	60+/- 19,7	56+/- 13,2	0,74
Sexe masculin n(%)	02 (100)	14 (70)	0,51
BMI (kg/m ²)	23,7 +/- 1,5	24,5 +/- 4,5	0,8
Cause cirrhose: n(%)			
HVC	1 (50)	14 (70)	-
HVB	1 (50)	00	-
CBP	00	01 (5)	-
Inconnue	00	05 (25)	-
Etat de cirrhose: n(%)			
Compensée	02 (100)	11 (55)	0,33
Ascite	00	08 (40)	-
HDH	00	08 (40)	-
Score de Child : n(%)			
A	02 (100)	09 (45)	-
B	00	11 (55)	-
C	00	00	-
TP (%)	88 +/- 16,9	74,5 +/- 16,2	0,27
BT (mg/l)	8,5 +/- 0,7	19,2 +/- 12,6	0,25
ASAT (ui/l)	72 +/- 21,2	84,1 +/- 63,06	0,79
ALAT (ui/l)	77 +/- 12,7	56,4 +/- 35,2	0,43
Taux de plaquettes (/mm ³)	119500+/-12020,8	100720 +/- 51479,2	0,62
Taille de rate (mm)	110 +/- 00	154,35 +/- 32,06	0,07
Ratio plaquettes/taille rate	1086 +/- 108,8	722,85 +/- 355,88	0,17
Score AAR	01 +/- 00	1,05 +/- 0,6	0,91
Score APRI	01 +/- 00	1,75 +/- 2,4	0,67
Score Fib-4	4,5 +/- 3,5	6,9 +/- 5,17	0,53
Elasticité (Kpa)	10 +/- 00	36,9 +/- 24,8	0,15
Gastropathie d'HTP : n(%)	00	09 (45)	-

La comparaison des moyenne d'élasticité entre le groupe "absence de VO" versus "présence de VO" ne montre pas de différence significative entre les deux groupes (p = 0,15), mais les résultats observés montre que l'élasticité de groupe "présence de VO" est supérieure par rapport au groupe "absence de VO" (36,9 Kpa et 10 Kpa respectivement).

Nous avons étudié la courbe ROC (receiver operating characteristic) pour le diagnostic des VO par le FibroScan® (fig 2). L'aire sous la courbe (AUROC) était de 0,92 (intervalle de confiance à 95% de 0-1). Sur la base de la courbe ROC, différentes valeur seuil d'élasticité hépatique étaient déterminées. Nous avons cherché un seuil d'élasticité permettant de maximaliser la sensibilité et la spécificité de FibroScan® dans la détection des VO, cette valeur était de 10,5 Kpa, avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 100%. Cependant, il faut noter que cette courbe est statistiquement non interprétable vue l'effectif insuffisant même si l'AUROC était de 0,92 et le $p = 0,052$.

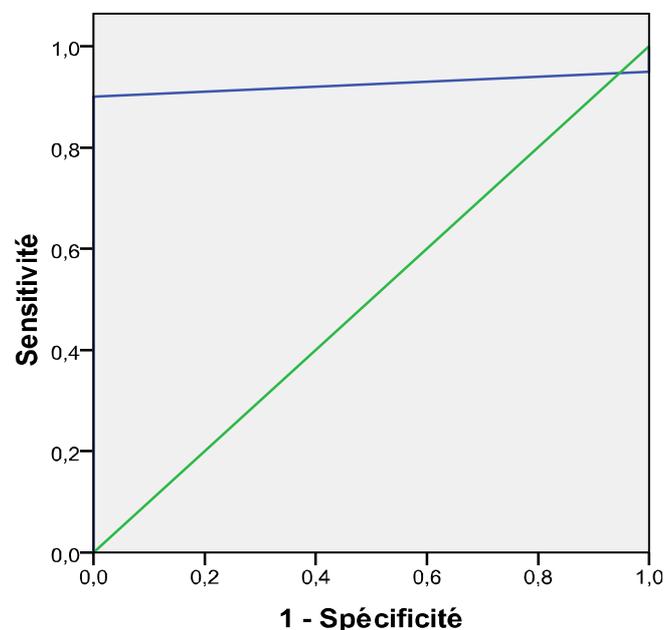


Figure 2 : la courbe ROC de l'élastométrie hépatique dans le diagnostic de VO (critère présence de VO versus absence de VO). L'aire sous la courbe = 0,92 avec IC de 95% de 0 - 1.

La comparaison d'autres paramètres entre les deux groupes montre une différence à la limite de signification en ce qui concerne la taille de la rate qui est plus grande dans le groupe "présence de VO" ($p = 0,070$). Ces patients avaient également un TP, un taux de plaquettes, des ALAT bas par rapport aux groupe "absence de VO". Le score de Fib-4, APRI, AAR étaient élevés chez le groupe

“présence de VO”, par contre le ratio taux de plaquettes/taille de rate était bas chez le groupe “présence de VO” mais sans différence significative.

C. ELASTICITE ET GRADE DE VO

Les principales caractéristiques cliniques et paracliniques des deux groupes “VO de grade < II” et groupe VO de grade \geq II sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5 : caractéristiques du groupe “VO de grade < II” versus groupe “VO de grade \geq II”(n=22)

	Grade VO < II	Grade VO \geq II	p
N	09	13	
Age (année)	58,6 +/- 10,5	55,8 +/- 13,2	0,63
Sexe masculin n(%)	05 (55)	11 (84,6)	0,17
BMI (kg/m ²)	24,4 +/- 3	23,6 +/- 4,1	0,66
Cause cirrhose: n(%)			
HVC	7 (77,7)	8 (61,5)	-
HVB	1 (11,1)	00	-
CBP	00	1 (7,6)	-
Inconnue	1 (11,1)	4 (30,7)	-
Etat de cirrhose: n(%)			
Compensée	07 (77,7)	06 (46,1)	0,2
Ascite	01 (11,1)	07 (53,8)	0,07
HDH	01 (11,1)	07 (53,8)	0,07
Score de Child : n(%)			
A	07 (77,7)	04 (30,7)	-
B	02 (22,2)	09 (69,2)	-
C	00	00	-
TP (%)	78,2 +/- 16,1	74 +/- 16,8	0,56
BT (mg/l)	15,4 +/- 10,7	20,9 +/- 13,1	0,36
ASAT (ui/l)	85,2 +/- 40,3	84,4 +/- 72,5	0,89
ALAT (ui/l)	76 +/- 30,8	46 +/- 31,8	0,04
Taux de plaquettes (/mm ³)	104711 +/- 12020,8	100846 +/- 52625,7	0,86
Taille de rate (mm)	130,2 +/- 33,02	164,2 +/- 26,2	0,014
Ratio plaquettes/taille rate	945,1 +/- 340,1	642,8 +/- 314,4	0,034
Score AAR	0,78 +/- 0,4	1,23 +/- 0,5	0,068
Score APRI	1,44 +/- 1,8	1,85 +/- 2,7	0,70
Score Fib-4	5,33 +/- 4,3	7,62 +/- 5,4	0,30
Elasticité (Kpa)	29 +/- 23,4	38,2 +/- 26,2	0,40

La comparaison de l'élasticité entre les deux groupes "grade de VO < II" et "grade de VO \geq II" ne montre pas de différence significative ($p = 0,40$), mais les résultats observés montre une moyenne d'élasticité supérieure chez le groupe "grade VO \geq II" par rapport au groupe "grade VO < II" (respectivement $38,2 \pm 26,2$ et $29 \pm 23,4$).

Nous avons étudié la courbe ROC pour le diagnostic de la présence de grosses VO (grade \geq II) par le FibroScan® (Fig. 3)

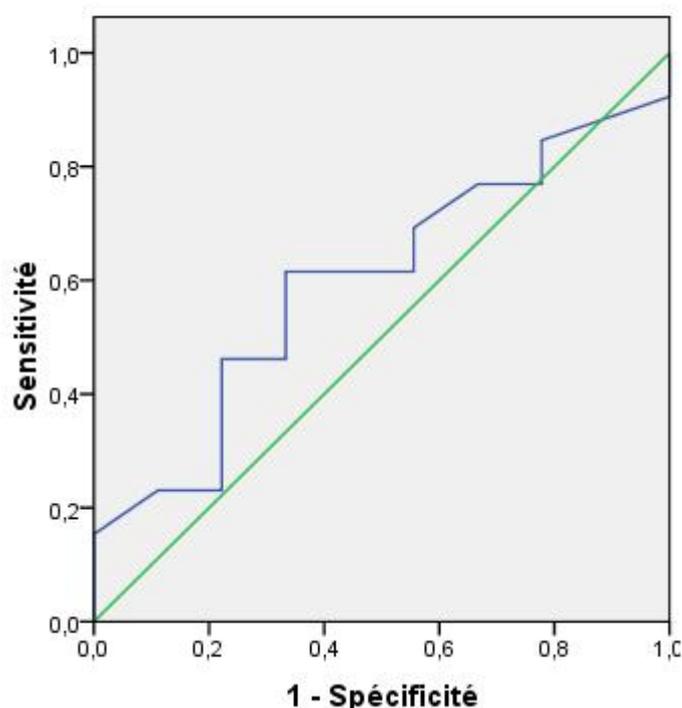


Figure 3: courbe ROC de l'élastométrie hépatique dans le diagnostic de présence de grosse VO (critère "VO de grade \geq II" versus "VO de grade < II"). L'aire sous la courbe = 0,60, IC à 95% de 0,35 – 0,84.

L'aire sous la courbe ROC était de 0,60 avec intervalle de confiance à 95% de 0,35 – 0,84. Sur la base de la courbe ROC, différents valeur seuil de l'élasticité étaient déterminées. Nous avons cherché un seuil permettant de maximaliser la sensibilité et la spécificité de FibroScan® dans la détection des grosses VO. Cette valeur seuil était de 14,5 Kpa avec une sensibilité de 70% et une spécificité de 45%.

A partir de ces données, on peut dire que le FibroScan® est discriminatif pour la détection des grosses VO (AUROC = 0,6), cependant un effectif plus élevé est nécessaire pour pouvoir consolider ces données.

La comparaison d'autres paramètres ne montre pas de différences significatives entre les deux groupes "VO grade <II" et VO grade \geq II" pour ce qui est de l'âge, le sexe, BMI et la gastropathie d'hypertension portale. La décompensation ascitique et hémorragique est plus retrouvée chez le groupe "grosse VO" avec une différence à la limite de signification par rapport au groupe "VO de grade <II" ($p = 0,07$). Le score AAR est élevé chez le groupe grosse VO avec une différence à la limite de signification ($p = 0,068$). La taille de la rate est plus grande chez le groupe grosse VO par rapport au groupe "VO de grade < II" avec une différence significative ($p = 0,014$), de même pour les ALAT et le ratio plaquettes/taille de rate avec une différence significative entre les deux groupes (respectivement $p = 0,04$, $p = 0,034$). Il est observé un score APRI et Fib-4 élevés chez le groupe grosse VO mais sans différence significative par rapport à l'autre groupe. De même un TP bas chez le groupe grosse VO et une BT élevée par rapport à l'autre groupe mais sans différence significative.

D. Comparaison entre l'élasticité et autre paramètre d'HTP dans le diagnostic et la stadification des VO :

Le nombre insuffisant de notre population d'étude ne permet pas à ce stade de faire cette comparaison.

V. DISCUSSION

A ce jour, plusieurs études, qui avaient évalué le diagnostic non invasif de la présence de VO et les grosses varices chez les malades cirrhotiques, ont été publiées [17-18-19- 20-13-21- 22-, 23-24-25-26-27]. La raison de cet effort est simple : le nombre de patient subissant le dépistage endoscopique des VO va probablement augmenter dans un avenir proche en raison de la masse croissante des patients atteints de maladie chronique de foie [28-29]. C'est pourquoi il y avait un besoin particulier de paramètre ou d'outil non invasive permettant le diagnostic de la présence de VO mais aussi la réduction des coûts médicaux, sociaux et économiques.

L'objectif de notre étude, prospective, monocentrique, réalisée au CHU de Fès, était d'étudier la relation entre la présence ou non et le grade de VO évalués par l'endoscopie digestive haute et l'élasticité hépatique mesurée par le FibroScan®, paramètre non invasive lié à la fibrose hépatique.

La cirrhose n'est manifestement pas une condition homogène et il est encore difficile de classer les patients selon la gravité de leur maladie. L'élastométrie pourrait fournir d'utile indication dans ce cadre. Si cette élastométrie hépatique est devenu un outil populaire pour l'évaluation de la fibrose hépatique chez les patients atteints de maladies chroniques du foie, elle pourrait contribuer simultanément au diagnostic de la cirrhose et l'évaluation du risque d'avoir des VO et particulièrement les VO de grade \geq II, sans augmentation des coûts, réduisant ainsi les indications de l'endoscopie de dépistage des VO.

Il a été déjà proposé que l'endoscopie digestive haute de dépistage de VO doit être limité à un sous groupe de patients cirrhotique particulièrement à risque comme ceux appartenant au Child B et C. En 1996, un symposium de l'AASLD sur

l'hypertension portale [30] a recommandé que les patients Child A doivent également être examinés par l'endoscopie digestive haute lorsque les stigmates de l'hypertension portale étaient présentes, par exemple un taux de plaquettes bas < 140 000 élt/dl et/ou un tronc porte dilaté (diamètre > 13 mm). Bien qu'il a été démontré secondairement que ces facteurs étaient prédictifs de la présence de VO, leur performance diagnostique individuel était pauvre. Il a été tenté donc de combiner plusieurs critères afin d'obtenir des scores permettant une performance meilleure pour la détection des VO. SCHEPIS et AL. [31] avaient proposé un model prédictif associant multiples critères: un taux de prothrombine < à 70 %, un diamètre échographique de tronc porte > à 13 mm et un taux de plaquettes de moins de 100 000 élt/mm³. Ce model assez complexe a juste la capacité de discrimination avec une valeur AUROC de 0,80. Malheureusement, testé sur une population indépendante, elle n'a pas pu être reproductible [32]. Plus récemment, GIANNINI et AL. [15] a proposé le ratio taux de plaquettes/diamètre splénique, comme un paramètre non invasif pour la prédiction de la présence de VO chez les patients cirrhotiques. Dans la première partie de leur l'étude, ils avaient évalué rétrospectivement entre le 1er janvier 1998 et le 31 décembre 2000, la présence de VO chez 145 cirrhotiques, et dans la 2ème partie de l'étude ils avaient évalué la reproductibilité des critères identifiés dans la première partie chez un groupe de 121 patients entre le 1er janvier 2001 et 30 juin 2002. Ils avaient trouvé que le taux de plaquettes, le diamètre splénique, le ratio plaquettes/diamètre splénique et le score de Child-Pugh, étaient significativement différents parmi les patients avec ou sans VO, cependant le ratio plaquettes/diamètre splénique avait une valeur prédictive négative à 100% pour le diagnostic de VO. Ce résultat a été reproduit chez le second groupe ainsi que chez les patients avec cirrhose compensée. Dans une analyse cout-bénéfice, le dépistage de VO chez les patients cirrhotiques en fonction

du ratio plaquettes/diamètre splénique a été beaucoup plus rentable par rapport à "la stratégie endoscopique de tous les patients". Dans notre série, ce ratio, ainsi que le TP, le taux de plaquettes et le score de Child n'étaient pas différents entre le groupe avec ou sans VO, par contre le diamètre splénique était à la limite de différence significative entre les deux groupes.

Dans une étude récente, il a été démontré que l'élasticité hépatique était fortement liée à la fibrose hépatique mesurée par morphométrie sur des biopsies hépatiques [33]. Réalisée chez des patients avec hépatite chronique C (HVC), il a été montré une forte corrélation avec le degré de la fibrose selon le score METAVIR, et permettait avec performance le diagnostic non invasif de la cirrhose [34]. Les résultats préliminaires suggèrent des corrélations similaires avec le degré de la fibrose particulièrement chez les malades HBV et la maladie hépatique alcoolique. Comme c'est l'extension de la fibrose septale qui est responsable de la distorsion vasculaire dans le foie, il est raisonnable de supposer que le degré de fibrose est étroitement lié aux résistances vasculaires et que les patients avec une grande quantité de fibrose sont plus enclins à développer d'importants shunts porto-systémiques, y compris les varices.

Dans l'étude de SANDRIN et AL. [14], les variabilités inter et intra observateur étaient faibles et proches (environ 3%), mais les mesures portaient sur un nombre réduit de sujets le plus souvent sains. Dans une étude récente [35], chez 200 patients atteints de maladies chroniques du foie, la reproductibilité était excellente (avec des coefficients de corrélation intra classe inter et intra observateur de 0,98).

Néanmoins l'élastométrie hépatique a des limites, la principale en pratique est l'impossibilité d'obtenir une mesure dans environ 5% des cas [35] en particulier chez les malades obèses. Dans notre série l'échec de FibroScan® était de 17,8%. L'obésité

n'est probablement pas un obstacle en soi, c'est plutôt l'épaisseur de la paroi thoracique qui est en cause et plus particulièrement l'épaisseur de la couche graisseuse qui amortit l'onde de choc et réfléchit les ultrasons nécessitant à terme l'optimisation de la sonde. L'existence d'une ascite ou d'espace intercostaux étroits peut également être en pratique une source d'échec. Dans notre série pour réduire le taux d'échec, une ponction évacuatrice d'ascite quand elle était abondante précédait la mesure de l'élasticité.

L'étude KASEMI et AL. [19] suggérait fortement que la mesure de l'élasticité hépatique permet de prédire la présence de VO particulièrement les grosses VO chez les patients cirrhotiques, avec une valeur d'AUROC de 0,85 (IC à 95% de 0,78 – 0,90) pour le diagnostic de présence de VO et 0,83 (0,76 – 0,89) pour le diagnostic des VO de grade \geq II. La valeur seuil pour le diagnostic de la présence de VO définit à partir d'une meilleure sensibilité et spécificité (sensibilité = 95%, spécificité = 43%) était de 13,9 Kpa. Pour le diagnostic de grosse VO, cette valeur seuil était de 19 Kpa (sensibilité = 90%, spécificité = 60%) (tableau 6, 7). Dans notre série, l'AUROC pour le diagnostic de la présence de VO était de 0,92 (IC de 95% à 0 – 1). La valeur seuil de l'élasticité avec une meilleure sensibilité et spécificité était de 10,5 Kpa (sensibilité = 90%, spécificité = 100%). Cependant il faut noter que la courbe ROC de diagnostic de la présence de VO est non interprétable en ce moment vue l'effectif insuffisant de notre échantillon même si l'AUROC paraît meilleur. Pour le diagnostic des grosses VO, l'AUROC était de 0,60 avec IC à 95% de 0,35 – 0,84. La valeur seuil de l'élasticité permettant de maximiser la sensibilité et la spécificité était de 14,5 Kpa avec une sensibilité de 70% et une spécificité de 45% (tableau 6,7). A partir de ces données, on peut dire que le FibroScan® est discriminatif pour la détection des grosses VO (AUROC = 0,6), cependant un effectif de malades plus élevé est nécessaire pour pouvoir consolider ces données. Dans la série de VIZZUTTI et AL.

[20], l'élasticité hépatique était corrélée à la présence de VO ($p = 0,002$), cependant aucune corrélation n'a été détectée entre la taille des VO et l'élasticité hépatique ; l'AUROC pour la prédiction des VO était de 0,76 et la valeur seuil de l'élasticité était à 17,6 Kpa avec une sensibilité de 90% et une valeur prédictive négative de 66% (tableau 6, 7).

Tableau 6: Comparaison entre différentes études dans le diagnostic de la présence des VO par l'élastométrie hépatique :

Etude (année)	effectif	valeur seuil (Kpa)	AUROC (IC à 95%)	sensibilité(%)	spécificité(%)
Kasemi et AL.[20] (2006)	165	13,9	0,84 (0,78 – 0,90)	95	43
Vizzuti et Al. [21] (2007)	47	17,6	0,76 (0,60 – 0,87)	90	43
Castera et AL. [22] (2009)	70	21,5	0,84 (0,75 – 0,94)	76	78
De Filippi et AL. [37] (2011)	127	14,3	0,80 (ND)	81 (VPP)	67(VPN)
Notre étude	22	CNI	CNI	CNI	CNI

ND : non disponible ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; CNI : corrélation non interprétable à cause de nombre insuffisant de notre échantillon.

Tableau 7 : Comparaison entre différentes études dans la détection des grosses VO par l'élastométrie hépatique.

Etude (année)	effectif	valeur seuil (Kpa)	AUROC (IC à 95%)	sensibilité(%)	spécificité(%)
Kasemi et AL.[19] (2006)	165	19	0,83 (0,76 – 0,89)	90	60
Vizzuti et Al. [20] (2007)	47	PC	PC	PC	PC
Castera et AL. [21] (2009)	70	30,5	0,87 (0,77 – 0,97)	77	85
De Filippi et AL. [39] (2011)	127	22,1	0,72 (ND)	74 (VPP)	68(VPN)
Notre étude	22	14,5	0,60 (0,35 – 0,84)	70	45

ND : non disponible ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative, PC : pas de corrélation

VI. CONCLUSION

Les résultats préliminaires de notre étude prospective, qui est en cours, malgré son faible effectif, suggèrent que la mesure de l'élasticité hépatique par le FibroScan® permet de prédire la présence de grosse VO (de grade \geq II) chez les patients cirrhotiques, avec une valeur seuil de 14,5 Kpa. La différence des valeurs seuils entre différentes études pourrait être expliquée en partie par la différence des étiologies de la cirrhose dans ces études comme était le cas de différence des valeurs seuils pour le diagnostic de la cirrhose selon l'étiologie de celle-ci.

Nous espérons continuer cette étude, ce qui permettra de recruter un nombre suffisant de patients, afin de consolider les résultats obtenus et étudier les valeurs seuils de l'élastométrie hépatique dans le diagnostic de la présence de VO particulièrement des grosses VO en fonction des différentes étiologies de la cirrhose.

Si ce résultat se confirme par la suite, nous pourrions recommander la réalisation de l'endoscopie digestive à la recherche de grosse VO que chez les patients cirrhotiques ayant une élasticité hépatique supérieur à 14,5 Kp.

VII. BIBLIOGRAPHIE

- [1] : Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Levy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004;40:652–659.
- [2] : D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995;22:332–354.
- [3] : Pagliaro L, D'Amico G, Sorensen TI, Lebrec D, Burroughs AK, Morabito A, et al. Prevention of first bleeding in cirrhosis. A meta-analysis of randomized trials of nonsurgical treatment. *Ann Intern Med* 1992;117:59–70.
- [4] : Imperiale TF, Chalasani N. A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2001;33:802–807.
- [5] : Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. *N Engl J Med* 1988;319:983–989.
- [6]: D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999;19:475–505.

- [7] : De Franchis R. Treatment of bleeding oesophageal varices: a meta-analysis. Scand J Gastroenterol Suppl 1994;207:29–33.
- [8] : Lebrech D, Vinel JP, Dupas JL. Complications of portal hypertension in adults: a French consensus. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005;17:403–410.
- [9] : Spiegel BM, Targownik L, Dulai GS, Karsan HA, Gralnek IM. Endoscopic screening for esophageal varices in cirrhosis: is it ever cost effective? Hepatology 2003;37:366–377.
- [10] : Cales P, Desmorat H, Vinel JP, Caucanas JP, Ravaud A, Gerin P, et al. Incidence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: application to prophylaxis of first bleeding. Gut 1990;31:1298–1302.
- [11] : de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. J Hepatol 2000;33:846–852.
- [12] : Pagliaro L, D'Amico G, Pasta L, Vizzini G, Traina M, Madonia S, et al. Portal hypertension in cirrhosis: natural history. In: Bosch J, Groszmann R, editors. Portal hypertension, physiopathology and treatment. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1994. p. 72–92.
- [13] : Thomopoulos KC, Labropoulou-Karatza C, Mimidis KP, Katsakoulis EC, Iconomou G, Nikolopoulou VN. Non-invasive predictors of the presence of

large oesophageal varices in patients with cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2003;35:473–478.

[14] : Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29:1705–1713.

[15] : Giannini E, Botta F, Borro P, Risso D, Romagnoli P, Fasoli A, et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut* 2003;52:1200–1205.

[16] : Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 48–54.

[17] : Chalasani N, Imperiale TF, Ismail A, et al. Predictors of large esophageal varices in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3285–91.

[18] : Madhotra R, Mulcahy HE, Willner I, et al. Prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34:81–5.

[19] : Kazemi F, Kettaneh A, N'kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrie N, Trinchet JC, et al. Liver stiffness measurements selects patients with cirrhosis at risk of bearing large esophageal varices. *J Hepatol* 2006;45: 230–235.

- [20] : Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:1290–1297.
- [21] : Castéra et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: Comparison of transit elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *Journal of Hepatology* 50 (2009) 59–68
- [22] : 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; 55:403–408.
- [23] : Pilette C, Oberti F, Aube C, Rousselet MC, Bedossa P, Gallois Y, et al. Non-invasive diagnosis of esophageal varices in chronic liver diseases. *J Hepatol* 1999;31:867–873.
- [24] : Thabut D, Trabut JB, Massard J, Rudler M, Muntenau M, Messous D, et al. Non-invasive diagnosis of large oesophageal varices with FibroTest in patients with cirrhosis: a preliminary retrospective study. *Liver Int* 2006;26:271–278.
- [25] : Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, et al. Platelet count is not a predictor of the presence or development of gastroesophageal varices in cirrhosis. *Hepatology* 2008;47:153–159.
- [26] : de Franchis R. Noninvasive diagnosis of esophageal varices: is it feasible? *Am J Gastroenterol* 2006;101:2520–2522.

- [27] : Thabut D, Moreau R, Lebrec D. Screening for esophageal varices: endoscopy, other tools, or endoscopy and other tools? *Hepatology* 2008;47:1434–1436.
- [28] : Metcalf M, Brown N, Peterson S, et al. Health care costs associated with chronic hepatitis B. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:232–6.
- [29] : Wong JB, McQuillan GM, McHutchinson JG, et al. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the US. *Am J Publ Health* 2000; 90:1562–9.
- [30] : Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Burroughs AK, Pagliaro L, Makuch RW, et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology* 1998;28:868–880.
- [31] : Schepis F, Camma C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M, et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection?. *Hepatology* 2001;33:333–338.
- [32] : Riggio O, Angeloni S, Nicolini G, Merli M, Merkel C. Endoscopic screening for esophageal varices in cirrhotic patients. *Hepatology* 2002;35:501–502.
- [33] : Ziol M, Barget N, Sandrin L, Fournier C, Kettaneh A, Mal F, et al. Correlation between liver elasticity measured by transient elastography and liver fibrosis assessed by morphometry in patients with HCV chronic hepatitis. In: 39th Annual Meeting of the European Association for the Study of Liver; 2004; Berlin, Germany; 2004.

- [34] : Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343–350.
- [35] : Castera L. intérêt de l'élastométrie (FibroScan) pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31: 524-530
- [36]: Castera L, Xavier Forns, Alfredo Alberti. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of Hepatology* 48 (2008) 835- 847
- [37]: C. Bureau et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Alimentary Pharmacology et Therapeutics* 27, 1261-1268
- [38]: Don C. Rockey. Non-invasive assessment of liver fibrosis and portal hypertension with transient elastography. *Gastroenterology* 2008;134:8-14
- [39]: F. De Filippi , C. Facciotto , A. Camera, F. Gattoni¹, S. Rossi, A. Chiesa, P. Maisonneuve , S. Raimondi, S. Bruno. Liver stiffness measurement as non-invasive tool for the assessment of portal hypertension in cirrhotic patients. *Abstracts of the A.I.S.F. Annual Meeting 2010 /Digestive and Liver Disease* 43S (2011), S65–S108