Royaume du Maroc المملكة المغربية

Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

كلية الطب والصيدلة

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

VALIDATION DES RECOMMANDATIONS BAVENO VI SUR UNE POPULATION MAROCAINE

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur HAMIDI ZAID

Né le 10 Juillet 1989 à KSAR AIT BRAHIM

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION :

Sous la direction de Professeur :

Rapporteur: Professeur AQODAD NOURDIN

Co-rapporteur: Professeur ABID HAKIMA

Dr N. AQODAD
Professeur Agrégé en Hépato-gastroentérologie

Session Juillet 2020

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de mon parcours universitaire afin d'obtenir le diplôme de spécialiste en hépato-gastroentérologie.

Je voudrais tout d'abord remercier, mon directeur de mémoire Pr AQODAD Nourdin, professeur à la faculté de Médecine et de Pharmacie d'Agadir, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses conseils judicieux, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.

J'adresse mes sincères remerciements à notre chef de service professeur Adil IBRAHIMI et l'ensemble de nos Maîtres qui nous ont enseigné pendant nos études médicales. Nous leurs sommes reconnaissants, pour la patience avec laquelle, ils ont guidé nos premiers pas dans le domaine médical et d'avoir fait germer dans notre esprit l'idée de suivre cette voie noble de médecine.

Je remercie également toute l'équipe de service de l'épidémiologie clinique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès, et surtout mon cher ami Sofia ZOUKAL, pour avoir assuré l'analyse statistique de cette étude.

Je tiens à témoigner toute ma reconnaissance aux personnes suivantes, pour leur aide dans la réalisation de ce mémoire :

Mon Cher Professeur ABID hakima qui m'a beaucoup aidé dans la rédaction de mémoire. Ses conseils de rédaction ont été très précieux. Elle a partagé ses connaissances et son expériences dans ce milieu, tout en m'accordant sa confiance et une large indépendance dans l'exécution de ce travail.

Mon cher ami Dr MARIKA RUDLER, chef de l'unité de soins intensifs d'hépatologie à l'hôpital Pitié-Salpêtrière, pour m'avoir accordé des entretiens et avoir répondu à mes questions sur mon sujet de mémoire. Ils ont été d'un grand soutien dans l'élaboration de ce mémoire.

Je remercie mes très chers parents, ASSOU HAMIDI et BEDDA ACHICHA, qui ont toujours été là pour moi.

Je remercie mes sœurs Fatiha et Siham, et mes frère Abdealaziz et Mustapha, pour leurs encouragements et leur soutien inconditionnel.

Enfin, je remercie mon cher ami Achi mohammed , l'ami sur qui je peux toujours compter depuis ces nombreuses années, un soutien sans faille et une amitié qui n'est pas prête de s'arrêter.

Mes amis Arramdani Amina, Driss Oukachou, Ait Khajjou Hafid et Cheikhani Hindi qui ont toujours été là pour moi. Leur soutien inconditionnel et leurs encouragements ont été d'une grande aide.

Table des matières

ABREVIATIONS 6

Liste des tableaux et des figures 7

INTRODUCTION 8

OBJECTIF DE TRAVAIL 12

PATIENTS ET METHODE 14

I. Critères d'inclusion et d'exclusion : 15

II. Les analyses statistiques : 16

RESULATS 17

I. Les donnes générales de la population d'étude: 18

II. Application des recommandations de baveno VI 21

III. Application des critères Baveno VI étendu: 25

DISCUSSION 27

I. Intérêt de l'élastométrie hépatique dans le diagnostic des VO : 28

1. Corrélation entre élasticité hépatique et gradient de pression veineuse hépatique: 28

2. Corrélation entre Fibroscan® et varices œsophagiennes : 29

II. Les critères de choix des seuils: 32

III. Application des recommandations de baveno VI : 33

IV. Critères de Baveno VI étendu : 35

V. Les limites de notre étude : 37

CONCLUSION 38

RESUME 40

REFERENCE 43

ABREVIATIONS

ALAT : Alanine AminoTransferase

ASAT : Aspartate AminoTransferase

PAL : phosphatase alcaline

GGT : Gamma-Glutamyl Transpeptidase

APRI : Aspartate-to-Platelet Ratio

Index ARFI : Acoustic Radiation Force Impulse

AUROC : Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve : aire sous la courbe

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

FOGD : Fibroscopie Oeso-gastro-duodénale

GPVH : Gradient de Pression Veineuse Hépatique

HTA : Hypertension Artérielle

http : Hypertension Portale

IMC : Indice de Masse Corporelle

INR : International Normalized Ratio

IQR : Interquartile Range : écart interquartile

kPa : Kilopascal

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

NASH : Stéatohépatite non-alcoolique

CBP : Cholangite biliaire primitive

VO : Varices Œsophagiennes

VHRH : Varices à haut risque hémorragique

IC : Intervalle de Confiance

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

Liste des tableaux et des figures

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 01: Les données cliniques, biologiques, et endoscopiques des patients.

Tableau 02: répartition des patients selon le taux de l'élasticité hépatique et le taux des plaquettes :

Tableau 03 : données cliniques et paracliniques du groupe entre Groupe 1 et 2

Tableau 04 : performance diagnostic des Critère Baveno VI origine/étendu dans notre série.

Tableau 05: performance diagnostique de l'élasticité hépatique dans le diagnostic des varices œsophagiennes à haut risque hémorragique.

Tableau 06 : étude de validation des critères Baveno VI.

Tableau 07: performances des critère Baveno VI étendu dans le dépistage des VO haut risque hémorragique :

LISTE DES FIGURES :

Figure 01 : montrant le délai entre la réalisation de la FOGD et le Fibroscan

Figure 02 : Les données endoscopiques des patients selon les critères Baveno VI entendu

INTRODUCTION

Les hépatopathies chroniques représentent un problème de santé publique en raison de leurs fréquences et de leurs complications représentées par la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. La mortalité chez les patients atteints de cirrhose n'a cessé de diminuer au cours des dernières décennies grâce à la prévention de ses complications qui peuvent être parfois grave en particulier l'hémorragie digestive par rupture des varices œsophagiennes (VO) qui s'associe à une mortalité élevée de l'ordre de 20 à 40% à court terme [12, 13].

La prévention de l'hémorragie digestive par rupture des VO repose essentiellement sur le traitement pharmacologique [2-3] associé dans certaines situations à un traitement endoscopique [4], contribuant à une nette réduction de la mortalité.

Compte tenu de la forte prévalence de VO chez le cirrhotique, qui varie entre 24 à 80% selon les études, l'examen endoscopique est justifié chez tous les malades atteints de cirrhose pour dépister les VO afin d'instaurer un traitement prophylactique chez les patients chez qui le risque hémorragique est élevé.

Le risque de saignement par rupture des VO est clairement lié à la taille de ces derniers, 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'adresse uniquement aux patients avec des grosses varices œsophagiennes (de grade 2 et 3). L'endoscopie reste le seul moyen permettant la stratification des varices en fonction de leur taille.

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, surtout que le

nombre de patients 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 [32,58].

Le fait que le dépistage endoscopique des VO est relativement invasif, mal toléré et mal accepté par de nombreux patients a conduit à chercher un moyen non invasif performant pour identifier les malades à haut risque de varice, permettant la réduction des coûts médicaux, sociaux et économiques [2].

Ainsi , depuis les recommandations Baveno VI de 2015, le dépistage de l'hypertension portale (HTP) par endoscopie oeso-gastro-duodénal (FOGD) n'est plus systématique chez tous les patients cirrhotiques, par contre, il est recommandé que chez les patients avec cirrhose décompensée ou avec un taux de plaquettes $\leq$ 150 G/L et/ou une élasticité hépatique $\geq$ 20 kPa. Ces critères ont permis d'identifier aisément les patients ayant une hépatopathie chronique avancée compensée ayant un faible risque d'avoir des VO de grande taille (Se 94%, VPN 97%) avec un taux de VO manquées inférieur à 2%. La performance de ces critères a été validée par de nombreuses études prospectives et de méta-analyses [30,31,56]. Ainsi, l'endoscopie de dépistage peut être évitée au moment du diagnostic chez des patients présentant un foie d'hépatopathie chronique compensé avec les critères de Baveno VI sus décrits.

Étant donné que l'hypertension portale dépend en partie du développement de la fibrose hépatique, différents marqueurs de la fibrose ont été étudiés pour estimer le degré de l'hypertension portale : biologique consistant au dosage de marqueurs sanguins de fibrose hépatique, l'autre « physique » consistant à réaliser une mesure de l'élasticité hépatique.

L'élastométrie impulsionnelle a été proposé comme une nouvelle méthode, 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. Cette méthode

est entièrement non invasive et bien acceptée par les patients.

De nombreuses études ont confirmé l'efficacité de la mesure d'élasticité hépatique et sa reproductibilité dans le diagnostic de fibrose sévère et de cirrhose chez les patients atteints d'hépatopathies chronique [3,7]. Au-delà de l'impact diagnostique, il existe une relation entre l'élasticité hépatique et la survenue d'une HTP cliniquement significative et notamment de VO de haut grade [5,14,47,49]. En ce qui concerne le diagnostic de l'HTP cliniquement significative (GPVH $\geq$ 10 mmHg), la mesure de de l'élasticité hépatique avait une sensibilité et une spécificité respectivement de 0,85 (IC 95% 0,63-0,97) et de 0,71 (IC 95% 0,50-0,93) [11].

OBJECTIF DE TRAVAIL

L'objectif de notre travail était :

- Evaluer la précision diagnostique des critères du baveno VI pour le diagnostic des varices œsophagiennes.

PATIENTS ET METHODE

I. Critères d'inclusion et d'exclusion :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, analytique, étalée sur une période de 9 ans [janvier 2011 – janvier 2020], incluant tous les patients suivis ayant bénéficié d'une évaluation non invasive de la fibrose hépatique au moment du diagnostic de leur maladie du foie ou au cours de l'évolution de celle-ci. Nous avons pu inclure 116 patients répondant aux critères d'inclusion qui sont :

- La dureté hépatique mesurée avec le Fibroscan par un opérateur expérimenté (au moins 50 examens) en aveugle des données cliniques, biologiques et endoscopiques du patient.
- Nous n'avons pris en considération que les valeurs de fibroscan valides : IQR< 30% et un taux de réussite (TDR) > 60 % et des transaminases < 5 fois à la normale.
- Une élasticité hépatique > 10kPa.
- Une fibroscopie à la recherche des varices œsophagiennes durant la période d'étude, était faite par un endoscopiste expérimenté dans un délai de moins de 6mois
- Les VO étaient classées selon la classification de FRANCHIS.
- Le délai entre le bilan biologique et le fibroscan ne dépasse pas 1 mois.

Tous les patients ont signé un consentement écrit attestant leur accord pour l'utilisation de leurs données dans l'étude.

Nous avons exclu de l'étude : les patients présentant une hypertension portale intra hépatique non cirrhotique (HNF), un syndrome de Bud Chiari ou une thrombose portale.

II. Les analyses statistiques :

Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage et les variables quantitatives sont exprimées en moyenne (± déviation standard) ou en médiane (écart des interquartiles) selon leur distribution. L'analyse univariée a été réalisée en comparant les moyennes des deux groupes avec ou sans critère de baveno VI. L'analyse pour les variables qualitatives a été réalisé par le test du Chi2 ou du test exact de Fisher et pour les variables quantitatives par les tests de student T et mann witney. Les résultats étaient considérés comme significatifs si la valeur de « p » était inférieure à 0,05. Toutes les analyses ont été effectuées en utilisant le logiciel SPSS v20.

RESULATS

I. Les donnes générales de la population d'étude:

Au cours de la période d'étude, 4500 examens d'élastométrie impulsionnelle ont été effectuées. Après exclusion des patients avec une élasticité hépatique <10 kPa et les patients dont le délai entre fibroscan est au-delà de 6mois par rapport au bilan endoscopique. Nous avons inclus, finalement 116 malades dans notre étude, dont l'âge moyen est de 54 ± 14.3 ans. La population de l'étude était composée de 96 hommes (82.8%) et de 20 femmes (17.2%). La cause de la cirrhose dans notre cohorte est principalement d'origine virale dans 86.2% des cas (VHC : 54 cas (46.5%), le VHB dans 43 cas (37%), co-infection VHB et VHC dans 2cas, et co-infection VHC et VIH dans un seul cas). La consommation d'alcool régulière est rapportée dans 4cas. Le diabète est noté chez 16 patients. La NASH est trouvée seulement dans 3cas. Le délai médian entre la réalisation de fibroscan et l'endoscopie est de 34.5 jours (Figure 1).

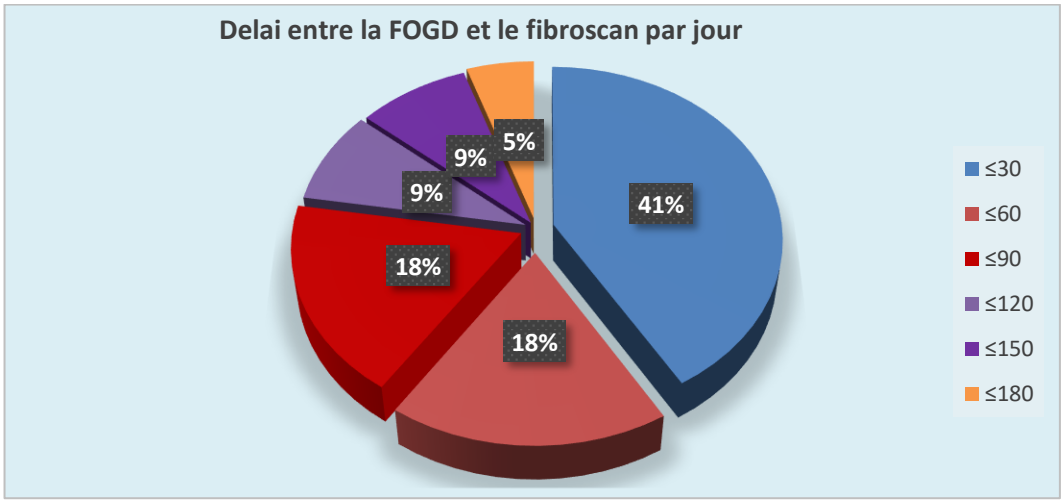

Figure 1 : montrant le délai entre la réalisation de la FOGD et le Fibroscan.

Sur l'ensemble des malades, 59 patients (50.8% des cas) avaient des VO, dont 36 patients (31%) avaient des varices à haut risque hémorragique, et 57 patients (49.2%) n'avaient pas de VO. Sur le plan biologique, le taux médian de la bilirubine totale, des GGT, des ALAT et des ASAT était respectivement de : 8, 54, 42, et 45 (60% des patients ont un taux des ALAT à < 50) et 45. Le taux médian de l'élasticité hépatique mesurée par Fibroscan était de 16.7. Le reste des données des patients sont mentionnés dans le tableau (01).

Tableau 01: Les données cliniques, biologiques, et endoscopiques des patients :

Nombre des patients	116	
Age moyen	54 ± 14.3	
Sexe Femme Homme	 20 (17.2%) 96 (72.8%)	
Etiologie de cirrhose	Hépatite C	54(46.5%)
	Hépatite B	43 (37%)
	Alcool	2 (1.7%)
	NASH	3 (2.5%)
	CBP	4 (3.4%)
	Autre : ▪ Co infection B et C ▪ Hépatopathie non déterminé (non virale) ; ▪ Wilson ▪ Co infection HVC et HIV	 2 cas (1.7%) 6 cas (5.1%) 1 cas (0.8%) 1 cas (0.8%)
Diabète	16 cas (13.7%)	
Obésité	6 cas (5.1%)	
HTA	10 cas (6%)	
Consommation d'alcool	4 cas (8.6%)	
Données biologiques :	Bilirubine	8 [3-37]
	GGT	54 [13-890]
	ALAT	42 [25-150]
	ASAT	45 [24-167]
	Albumine	38 ±5.8
	TP	85 ±15
	Plaquette	142919± 60503
	HB	12.7± 2.2
	GB	4500±3300
Résultats de l'endoscopie digestive	Pas VO	57 (49.1%)
	VO grade I	23 (19.8%)
	VO grade II	33 (28.4%)
	VO grade III	03 (2.5%)
Elasticité hépatique	16.7 [10-64]	

II. Application des recommandations de baveno VI

Dans notre série, 35 patients (30,1%) avaient une élasticité hépatique <20 kPa et un taux de plaquettes supérieur à 150000 élément/mm³ dont 94,2% ne présentaient pas des VHRH.

Trente-un patients (26,7%) avaient une élasticité hépatique <20 kPa et un taux de plaquette ≤ 150000 élément/mm³ dont 29% présentaient des VRHR.

Par ailleurs, 37 patients (31,8%) avaient une élasticité hépatique ≥ 20 kPa et un taux de plaquette ≤ à 150000 élément/mm³ dont 56,7% présentaient des VHRH, et 13 patients avaient une élasticité hépatique ≥ 20 kPa et un taux de plaquettes > à 150000 élément/mm³ dont 29.8 % présentaient des VHRH.

Tableau 02: répartition des patients selon le taux de l'élasticité hépatique et le taux des plaquettes :

		Plaquettes >150000 et élasticité hépatique <20)	Plaquettes >150000 et élasticité hépatique ≥ 20)	Plaquettes ≤150000 et élasticité hépatique ≥20	Plaquettes ≤150000 et élasticité hépatique < 20
Nombre de cas		35	13	37	31
Données endoscopiques	Pas de VO	28	7	10	12
	VO grade I	5	2	6	10
	VO grade II	2	4	18	9
	VO grade III	0	0	3	0

Dans notre cohorte, 35 (30.1%) patients étaient classées dans le groupe 1, dont 5 patient avaient des VO grade I, 2 patients avaient des VO grade II, et 28 patients n'avaient pas de VO.

Par ailleurs 81(69.8%) patients étaient classées dans le groupe 2, dont 18 patients (22.2%) avaient des VO grade I, 34 (42%) avaient des VO grade II-III et 29 (53.8%) patients n'avaient pas de varices.

Le moyen de l'élasticité du foie était significativement plus élevé chez les patients de groupe 2 par rapport aux patients de groupe 1 qui ne répondaient (21.3kPa vs 12.9 kPa, p <0,000).

Le taux de plaquettes moyenne dans notre étude était de 142919 ±60503µ. Il est significativement plus bas chez les patients du groupe 2 par rapport à du groupe 1 (118200 vs 198500, p <0,000).

L'application des recommandations de Baveno VI dans cette étude a identifié 35 patients soit 30.2% des cas pour lesquels le dépistage endoscopique pourrait être évitée, Cependant dans 5,5% (2 cas parmi 36 patients avec VHRH) des varices de grandes tailles peuvent être manquées. Une avec une hépatopathie chronique compensée d'origine virale C (HVC) avec une élasticité à 17.3 kPa et un taux de plaquettes à 202000, et le 2eme cas est une hépatopathies chronique virale B avec élasticité hépatique à 11 et un taux de plaquettes à 173000

Sur les 81 restants dont l'indication d'une endoscopie digestive à la recherche de VO est retenue selon les recommandations du Baveno VI ; 34 patients (42% des cas) avaient des VO de grandes tailles.

Malgré la grande précisons des recommandations du Baveno VI, dans notre série, ces critères avaient une spécificité modérée à 34.6 et une sensibilité à 74.1, avec 58% des endoscopies inutiles.

L'analyse comparative des paramètres des 2 catégories a objectivé une différence significative pour la moyenne de l'élasticité hépatique, l'âge et certaines paramètres biologiques (Plaquette, bilirubinémie, PAL).

Tableau 03 : données cliniques et paracliniques du groupe entre Groupe 1 et 2

Caractéristique	Groupe 2 (Plaquettes ≤150 et /ou élasticité hépatique ≥20) (n=81)	Groupe 1 (plaquettes >150 et élasticité hépatique <20) (n=35)	p
Age	57,3 ± 13	50.1 ±15,9	0,019
Sexe : Homme Femme	 64 10	 23 9	 0,72
Obésité	4	2	1
DIABETE	14	2	0.176
IRC	1	3	
Hépatite B	30	13	0.748
Hépatite C	35	19	0.281
NASH	2	1	1
Alcool	1	1	0.511
Autre	13	0	0.55
Bilirubine	9.8 [5-37]	6.2 [3-20]	0,001
GGT (IU/L)	107,5 [82 - 160]	83 [44 -122]	0,243
ALAT (IU/L)	38.8[25-115]	52 [45-150]	0,187
ASAT (IU/L)	47.5 [24-167]	37 [30-160]	0,252
PAL (IU/L)	106 [53-567]	91 [56-205]	0.025
Délai de Fibroscan et FOGD	31[1-180]	49.5[5-180]	0.096
Elasticité hépatique (kPa)	21.3[10 -64]	12,9 [10-17]	0,000
Albumine (g/L)	41[39-42]	44[40,4-45]	0,091
Plaquette (10^3 /mm^3)	118200±51400	198500±38640	0,000*
Hb	12.79± 2.1	12.9±2.2	0.811
TP (%)	82 [46-100]	87 [79-100]	0,155
VO à haut risque hémorragique	34 (94.5%)	2 (5.5%)	0,000

III. Application des critères Baveno VI étendu:

Dans notre cohorte, 58 /116 (50%) cas répondaient aux critères du BAVENO VI étendu (LSM<25 et plaquette >110000), dont 12 patients (20.6%) avaient des VO grade I, 6 (%) avaient des VO grade II-III, et 38 (65.5%) patients n'avaient pas de varices œsophagiennes (Figure 02).

Dans notre cohorte, les critéres baveno ont une sensibilité de 72.2% et une specificité de 40.4% dans le depistage des patients porteur de VHRH.

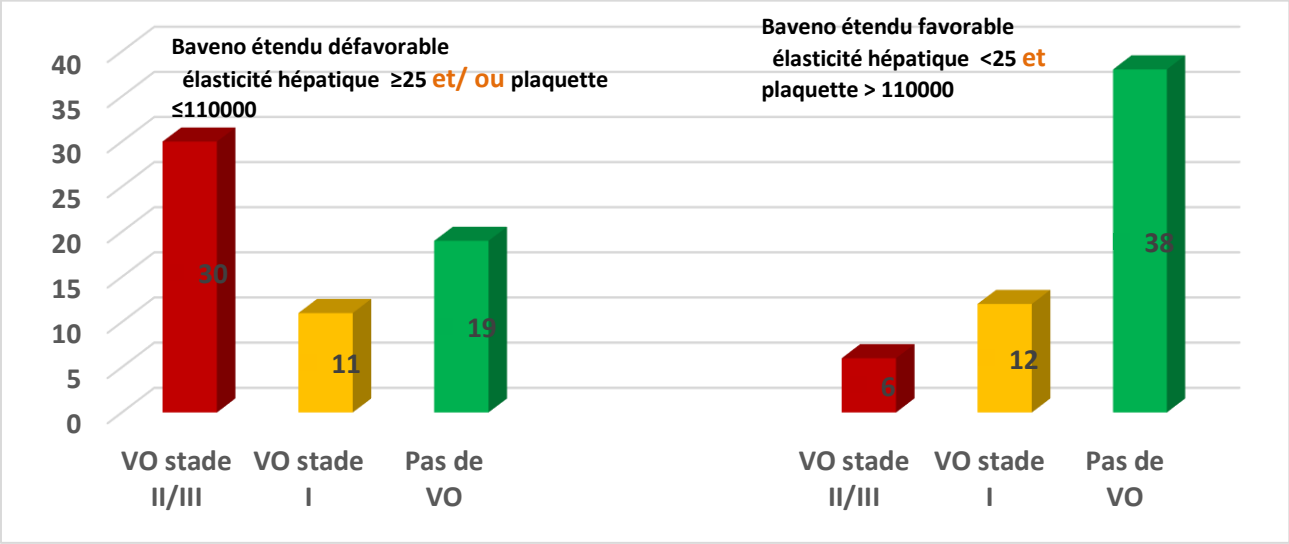

Figure 02 : Les données endoscopiques des patients selon les critères Baveno VI entendu.

L'application des critères Baveno VI étendu dans notre série a permis d'améliorer la spécificité des critères de dépistage des varices œsophagiennes par rapport au critère original au prix d'un risque d'erreur plus important à 16.6 % (6/36) par rapport au critère baveno VI (Tableau 04).

Tableau 04 : performance diagnostic des Critère Baveno VI origine/étendu dans notre série :

Critère	Baveno VI	Beveno VI etendu
Sensibilité (%)	74.1	72.2
Spécificité (%)	34.6	40.4
VPP(%)	54.1	55.7
VPN(%)	56.3	58.3
VHRH manquées (%)	5.5	16.6
Taux endoscopie économisé (%)	30	50
Taux endoscopie inutile (%)	70	50

DISCUSSION

I. Intérêt de l'élastométrie hépatique dans le diagnostic des VO :

L'hypertension portale (HTP) est définie par l'augmentation du gradient de pression entre les veines sus-hépatiques et la veine porte. Il peut être déterminé par la mesure de gradient entre la pression sinusoïdale (pression veineuse hépatique coincée) et la pression veineuse hépatique (pression veineuse hépatique libre), qui correspond au gradient de pression veineuse hépatique GPVH [13]. La mesure de GPVH permet de stratifier les patients en hypertension portale subclinique ou modérée (entre 5 et 10 mm Hg) et importante (supérieur à 10 mm Hg) ; définissant une HTP cliniquement significative et se manifestant éventuellement par l'apparition de varices œsophagiennes (VO) et gastriques (VCT) [16,17,18]. La rupture variqueuse hémorragique survient quand le GPVH dépasse 10-12 mmHg.

La mesure de GPVH reste une technique relativement coûteuse et disponible uniquement dans des centres spécialisés avec des opérateurs bien formés.

1. Corrélation entre élasticité hépatique et gradient de pression veineuse hépatique:

Étant donné que l'hypertension portale dépend en partie du développement de la fibrose hépatique, différents marqueurs de la fibrose ont été étudiés pour estimer le degré de l'hypertension portale.

L'élasticité hépatique est parmi ces marqueurs, La mesure de l'élasticité hépatique par Fibroscan® a été démontré dans de nombreuses études que le Fibroscan® représente un moyen non invasif fiable et utile pour l'évaluation de la fibrose hépatique [40].

Une relation étroite entre les mesures d'élasticité par Fibroscan® et GPVH a été trouvée [4,44,45,48] suggérant que cet examen pourrait constituer un outil intéressant pour l'évaluation non invasive de l'hypertension portale. Cependant, bien

que la corrélation soit excellente pour les valeurs GPVH inférieures à 10 ou 12 mmHg [4]. Cependant, l'élastométrie a montré une corrélation relativement faible avec GPVH ≥ 12 mmHg, probablement en raison de la pertinence croissante des facteurs extra-hépatiques dans la progression de l'hypertension portale, telle que l'augmentation du débit sanguin porte.

En ce qui concerne le diagnostic de l'HTP cliniquement significative (GPVH ≥ 10 mmHg), la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 0,85 (IC 95% 0,63-0,97) et de 0,71 (IC 95% 0,50-0,93) [11].

2. Corrélation entre Fibroscan® et varices œsophagiennes :

Selon les résultats des études publiés, le Fibroscan® a une grande précision dans le diagnostic des varices œsophagiennes chez des patients atteints d'une cirrhose du foie d'origine virale par rapport au patients avec une cirrhose causée par d'autres étiologies et permet d'exclure la présence des varices œsophagiennes à haut risque hémorragique, et en conséquence, éviter des endoscopies inutiles, comme ce qui a été montré dans l'étude de Kazemi, qui a été mené sur des patients cirrhotique majoritairement d'origine virale C : une élasticité hépatique <19 kPa a une valeur prédictive négative dans 93% pour la présence de VO grade II, ce qui a permet d'éviter une endoscopie inutile chez 43% patients [14]. La sensibilité du Fibroscan® pour la détection de la présence de VO est élevée (76 à 95% selon les études) tandis que la spécificité reste basse (43 à 78 %) [5]. Cependant, Il faut souligner l'absence de corrélation entre la taille des varices œsophagiennes et l'élasticité par Fibroscan dans certaines études [4,47]. Dans la littérature, le cut-off pour prédire la présence de varices à haut risque hémorragique est variable, évalués entre 19 et 38 KPa (tableau 05); ainsi, le cut-off en cas de cirrhose alcoolique semble plus élevé qu'en cas de cirrhose virale. La sensibilité de l'élasticité hépatique pour la détection des varices à

risque hémorragique reste élevée (entre 77 et 100%) mais la spécificité varie selon les études (de 32 à 85%) (5), et selon la cause de l'hépatopathie chronique [11].

L'élasticité hépatique semble donc avoir une performance diagnostique acceptable pour dépister l'HTP cliniquement significative mais son application dans la pratique clinique comme un moyen de dépistage est limité par la difficulté de déterminer un seuil de diagnostic précis; et en raison de sa sensibilité ou de sa spécificité insuffisante. La performance de l'élasticité hépatique peut être améliorée en la combinant avec d'autres moyens diagnostiques non invasifs.

Tableau 05: performance diagnostique de l'élasticité hépatique dans le diagnostic des varices œsophagiennes à haut risque hémorragique :

Etude	F.Kazemi et al [14]	Stefannescu et al [49]	Hassan et al [47]
Nombre de cas	165	231	65
Etiologie de la cirrhose	Virale (HVC 69% HVB 11%) Alcool (9.9%)	HCV, alcool	HVC
Seuil proposé (kPa)	19	30.8	22.4
Sensibilité (%)	91	55.6	84
Spécificité (%)	60	75.3	72
VPP (%)	48	47,3	84
VPN (%)	93	81	72

L'élastométrie souffre toutefois de certains biais et limites techniques, en pratique clinique, il existe des facteurs de confusion, tels que l'insuffisance cardiaque [34,35], la cholestase [36] ou l'hépatite aiguë [37,38] pouvant augmenter faussement la dureté du foie. Dans ces cas, l'utilisation combinée des scores sériques peut aider

à améliorer la précision du diagnostic de l'HTP. Par ailleurs, des mesures d'élastométrie ne répondant pas aux standards de qualité de la procédure (ratio IQR/élasticité ≤30%, TDR>60%) est associé au risque d'erreur diagnostique accru [7].

La performance diagnostique individuelle de Fibroscan était insuffisante. Pour cette raison, plusieurs combinaisons de tests et algorithmes spécifiques pour le diagnostic de VO ont été évaluées permettant d'améliorer les performances diagnostiques. Parmi eux le score LSPS: =élasticité du foie FS x diamètre rate / taux de plaquettes [28]. Ce score a été étudié sur une population de 577 patients cirrhotiques d'étiologie virale (HVB) avec des AUROCs à 0,966 pour prédire la présence de VO de haut risque (29). Sur cette étude, ils ont proposé 2 groupes avec une VPN=95,9% et une VPP=93,5% respectivement ; un Score LSPS < 3,5 signifie l'absence de risque de varices à haut risque hémorragique, alors qu'un Score LSPS ≥ 5,5 signifie un risque de varices à haut risque hémorragique. Le risque de saignement est considéré élevé avec un Score LSPS ≥ 6,5 justifiant une stratégie de prophylaxie. Ce score combiné reste toutefois difficile à utiliser en pratique courante. En effet, il a été validé initialement dans le cadre de l'hépatite B, ce même score a été appliqué chez les patients suivie pour hépatite chronique C dans l' étude de Shibata S et al, qui a démontré que le seuil de score LSPS ≥ 0,7 pourrait être un bon indice afin d'identifier les varices à risque hémorragique élevé avec respectivement une sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, et une valeur prédictive négative de 86.3, 89.6, 70.4 et 95.8 [51]. Ce score doit être validé par d'autres études plus larges pour chaque étiologie de la cirrhose afin de déterminer des seuils spécifiques de chaque étiologie en raison de la variabilité des seuils du Fibroscan®.

II. Les critères de choix des seuils:

Dans notre étude, tous les malades inclus avaient une maladie fibrosante du foie et une évaluation de la fibrose hépatique par les méthodes non invasives permettant de classer les patients dans la zone dite grise où le patient est considéré probablement porteur d'une hépatopathie chronique avancé sans aucune manifestation clinique évidente de l'HTP.

Cette catégorie des patients représente l'échantillon qui se situe dans la zone de transition entre une hépatopathie chronique compensé et décompensé chez qui le clinicien se pose la question sur l'intérêt de faire une endoscopie de dépistage des VO.

Afin d'améliorer la prise en charge des patients avec dépistage précoce des VO tout en limitant les endoscopies inutiles, des valeurs seuils ont été identifiées pour chaque examen non invasif.

Pour le Fibroscan, une élasticité de 12,5 kPa permet le diagnostic de la cirrhose chez les patients infectés par le VHC, selon les données publiées par Castera L. et al [3].

Dans l'étude de Liop et al [33], il a été montré qu'un seuil de 13,6 kPa, était suffisamment sensible à exclure une hypertension portale cliniquement significative.

Cependant, dans notre pratique quotidienne, on a remarqué que certains patients, même avec des chiffres d'élasticité moins que le cutt-off décrit dans la littérature, sont porteurs des VO ; c'est pour cette raison qu'on a fixé le seuil d'inclusion à 10 kPa.

III. Application des recommandations de baveno VI :

Les recommandations du consensus de Baveno VI, était la première étape vers l'application des méthodes non invasives pour sélectionner les patients candidats à un dépistage endoscopique [17].

L'élimination des coûts supplémentaires représente l'avantage important de ces recommandations.

Ces critères peuvent être considérés comme très sûrs avec VHRH manqué <5%.

Suite aux nouvelles recommandations, plusieurs études ont été réalisées, ayant confirmé la validité des critères de baveno VI pour le dépistage des VO chez les patients atteints de « maladies chroniques du foie avancées compensées » d'origine virale, alcoolique ou stéatosique hépatique non alcoolique.

L'application de ces critères a permis d'économiser 10% à 30% des endoscopies de dépistage avec un très faible risque de faux négatives (moins de 2% dans ces études) (Tableau 06).

Ces études ont inclus différentes populations de patients suivis pour hépatopathie chronique de causes différentes avec une prévalence variable de varice à risque hémorragique allant de 4.8% (risque faible) à 26% (risque élevé) [23,41].

Dans certaines études, une prévalence de varices supérieure à 40% a été trouvée ce qui peut être expliquée par l'inclusion des malades atteints de cirrhose décompensées et chez qui l'utilisation des tests non invasifs n'est pas recommandée [52].

Notre étude, représente la première validation de ces recommandations sur une population marocaine dont les caractéristiques épidémiologiques sont très différentes de celles des cohortes occidentales.

La prévalence des varices à haut risque hémorragique était de 31% dans notre cohorte.

Dans notre étude la combinaison entre un taux des plaquettes >150000 et ou une élasticité hépatique à < 20 kPa permet d'éviter 30% des endoscopies avec une sensibilité à 74.1% et une spécificité à 34.6%.

L'application de tels critères réduirait le nombre d'endoscopie de surveillance d'environ 30%, avec un risque d'erreur de 5.5%.

La sensibilité des critères de baveno VI est très élevée mais avec une spécificité modérée ce qui nécessite d'autres éléments afin d'améliorer les performances de ces critères par une modification des seuils des critères actuels ou un rajout d'autres paramètres non invasifs afin de sélectionner les patients nécessitant une endoscopie de dépistage.

La précision diagnostique pour le dépistage des varices de petite taille est modérée mais la répétition annuelle d'élastométrie et le contrôle annuel du taux des plaquettes peut augmenter la performance de cette méthode de dépistage.

Tableau 06 : Etude de validation des critères Baveno VI

étude	JANGOUK et al [22]	Maurice et al [23]	Perazzo et al [42]	U.S. cohort [24]	Italien Cohort [24]	P.E.J. Chang [41]	Notre étude
Nombre patient	161	310	97	161	111	173	116
Patient sans VO	52.4	76.7%	37%			68.8%	49.1%
VO ≥ grade 2	16.8	4.8%		9%	17%	26%	31%
Varices manquées	0%	2%	0%	0%	0%	1.7%	5.5%
Endoscopies à éviter.	25.5%	32.9%	29%	26%	16%		30%

IV. Critères de Baveno VI étendu :

Dans la littérature, les critères de Baveno VI ont une grande précision diagnostique dans l'indication d'une endoscopie digestive de dépistage de VO chez les patients suivis pour une hépatopathies chroniques, mais 40 à 74% d'entre eux n'auraient pas réellement de varices à haut risque hémorragique [43,53] ; ce qui a mené récemment à suggérer des modifications portant sur les seuils des critères de Baveno VI et élaboré de nouveaux critères nommé Baveno VI étendu avec un taux maximal tolérable de faux négative de 5%.

Dans cet objectif, plusieurs études ont été publiées avec des seuils différents de Fibroscan et des taux des plaquettes plus basses par rapport à celui du Baveno VI afin de réduire le nombre des endoscopies inutiles tout en maintenant une précision élevée pour exclure les patients avec des varices à risque hémorragique.

Parmi les seuils fixés lors de ces études : une élasticité hépatique à 25 kPa / plaquettes 125000 » ou « élasticité hépatique 25 / plaquettes 110000», et dont les résultats de précision publiés sont similaire à ceux de Baveno VI d'origine [27].

Les critères de baveno VI étendu permettront d'épargner un nombre plus important d'endoscopies inutiles en raison de spécificité plus élevée (tableau 09), mais, en revanche, le risque de manquer des varices à haut risque hémorragique parait aussi augmenté comme le cas dans l'étude de Bae J, le taux des VHRH manqué était de 6.8% [50].

Dans notre série, l'application des critères Baveno étendu (élasticité hépatique <25 et plaquette <110000) a permis de réduire le nombre d'endoscopie de surveillance d'environ 50% avec un risque d'erreur plus important à 16.6% (6/36), ce qui dépasse le seuil tolérable, ce qui pourrait être expliquée en partie par la différence des étiologies de la cirrhose par rapport autre études.

Tableau 07: performances des critère Baveno VI étendu dans le dépistage des VO haut risque hémorragique :

	Augustin [27]	Tosetti et al[57]			Bae J[50]	Notre étude
Critère	**Plaquette< 110000 et LSM <25 kPa**	**Plaquette <110000 and élasticité hépatique <25**	**Plaquette <125000 and élasticité hépatique <25)**	**Plaquette >150 et MELD 6**	**Élasticité hépatique <25 et plaquette <110000**	**Élasticité hépatique <25 et plaquette <110000**
Taux endoscopie épargné (%)	**40%**	**43.7%**	**34.8**	**38.7**	**51.7**	**50**
VHRH manquées (%)	**1,6%**	**0**	**0**	**1.8**	**6.8**	**16.6**

Par ailleurs, d'autres études, ont ajouté un MELD = 6 aux critères de Baveno IV ; parmis lesquelles, l'étude de Jangouk P et al qui rapporte, que le nombre d'endoscopies qui auraient pu être évitées, est passé de 26% à 38% dans la cohorte américaine et de 16% à 28% dans la cohorte italienne, tout en conservant la même sensibilité et la même VPN [59].

Dans une autre étude, en associant les critères de MELD à 6 avec un taux de plaquettes normal, montre non seulement des VPN comparativement élevées par rapport aux critères Baveno VI (97,22% vs 98%, p = 0,60), mais aussi une meilleures spécificité (59,32% vs 41,53%, p <0,001), et un plus grand nombre d'endoscopies qui auraient pu être épargnées (56% vs 39%) [56].

V. Les limites de notre étude :

Il s'agit tout d'abord d'une étude rétrospectif uni-centrique incluant des malades suivis pour une hépatopathies chronique compensée de causes différentes (virales, alcooliques, NAFLD…) tout en sachant que les valeurs d'élasticité diffèrent selon l'étiologie de l'hépatopathies.

La faible proportion de la NASH peut être expliqué par le profil différent de la population marocaine avec une obésité moins fréquente que la population occidentale et le 2ème facteur est la non disponibilité des sondes de fibroscan XL dans notre centre.

Le diagnostic d'HTP a été posé d'une manière indirecte, qu'est la présence de VO à l'endoscopie digestive sans la mesure du GPVH qui représente le gold standard pour évaluer la présence et la sévérité de l'hypertension portale.

Tout en sachant aussi que l'évaluation et la classification VO à l'endoscopique reste subjective, et opérateurs différents.

Dans notre étude, l'intervalle entre la réalisation du Fibroscan et la réalisation de la FOGD était variable pouvant aller jusqu'au 6 mois au maximum ; cependant, l'impact de ce facteur sur la fiabilité de nos résultats était minime vue la faible probabilité de développer des VO grade II par rapport au VO grade I durant cette intervalle (1 à 2 ans en fonction de l'étiologique ainsi que son contrôle ou pas).

CONCLUSION

Les résultats de notre étude, malgré son faible effectif, suggèrent que Les critères de Baveno VI présentent une grande précision diagnostique lors de triage des patients candidats à un dépistage endoscopique des varices œsophagiennes, permettant ainsi de diminuer un nombre considérable d'endoscopies inutiles.

Les critères de baveno VI **étendus** vont permettre d'épargner un nombre plus important d'endoscopies inutiles en raison de spécificité plus élevé, mais, en revanche, le risque de manquer des varices à haut risque hémorragique parait aussi augmenté (16.6%), dépassant ainsi le seuil tolérable, ce qui pourrait être expliquée en partie par la différence des étiologies de la cirrhose par rapport aux autres études.

RESUME

Résume

Introduction

Le diagnostic précoce des varices œsophagiennes joue un rôle primordial dans la prévention des saignements d'origine variqueuse. Actuellement, l'endoscopie reste le seul moyen permettant la stratification des varices en fonction de leur taille. Par ailleurs, ce dépistage est relativement invasif et mal toléré par de nombreux patients d'où la nécessité de la recherche d'un moyen non invasif et performant permettant d'identifier les malades avec des varices à haut risque hémorragique. Ainsi, depuis les recommandations Baveno VI de 2015, le dépistage de l'hypertension portale (HTP) par endoscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD) n'est plus systématique chez tous les patients cirrhotiques. Il ne reste recommandé que chez les patients avec cirrhose décompensée et si le taux de plaquettes est inférieur à 150 G/L et/ou si l'élasticité hépatique évaluée par FibroScan est ≥ 20 kPa.

Le but de cette étude est d'évaluer la précision diagnostique des critères de baveno VI et des critères Baveno étendus (taux plaquette ≤110000 et élasticité ≥ 25 kPa) chez des patients atteints d'une maladie chronique du foie avancée compensée.

Matériels et Méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, analytique, menée sur une période de 9 ans [janvier 2011 – janvier 2020], incluant tous les patients suivis pour une maladie chronique du foie avancée compensée et ayant bénéficié d'une évaluation non invasive de la fibrose avec une élasticité > 10 kPa, ainsi qu'une FOGD à la recherche de VO. les patients étaient répartis en deux groupes: groupe1 (plq> 150000 et élasticité hépatique < 20kPa) et groupe 2 (plq ≤ 150000 et/ou élasticité hépatique ≥ 20kPa).

Résultats :

Cent seize patients ont été inclut dans notre étude, dont l'âge moyen était de 54± 14,3 ans, avec une prédominance masculin (72.8%). L'étiologie de la cirrhose était virale dans 86.2% des cas. Le taux moyen des plaquettes dans notre étude était de 142919 ±60503 /mm3. L'élasticité moyenne était de 16.7kPa.

Trente-cinq patients (30,1%) étaient classés dans le groupe 1 dont 2 cas (5.5%) étaient porteurs de VHRH. Quatre-vingt-un patients étaient classés dans le groupe 2, parmi ces patient 34 cas (42%) sont porteur de varices à haut risque hémorragique. La moyenne d'élasticité hépatique était significativement plus élevée dans le groupe 2 par rapport au groupe1 (21.3kPa vs 12.9 kPa, p <0,000). Le taux moyen des plaquettes était significativement (p <0,000) plus bas chez les patients du groupe 2 (118200) par rapport à ceux du groupe 1 (198500).

L'application des recommandations Baveno VI permettraient d'éviter 30% des endoscopies avec un taux des varices manquées de 5,5%. Par contre celles de Baveno étendu permettraient d'économiser 50% des endoscopies avec un taux de varice manqué à 16.6% ce qui dépasse le seuil tolérable.

Conclusions :

Notre étude confirme les recommandations Baveno VI avec une excellente précision et un faible taux de faux négatif.

REFERENCE

[1]. Zambam de Mattos A1, Alves de Mattos A, Daros LF, Musskopf MI .Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) for the non-invasive prediction of esophageal varices.. Ann Hepatol. 2013 Sep-Oct;12(5):810-4.

[2]. 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.

[3]. 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.

[4]. Vizzutti F., Arena U., Romanellui R.G., Rega L., Foschi M., Colagrande S., and al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis Hepatology 2007 ; 45 : 1290-1297

[5]. Lemoine M., Katsahian S., Ziol M., Nahon P., Ganne-Carrie N., Kazemi F., and al. Liver stiffness measurement as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated C virus or alcohol-related cirrhosis Aliment Pharmacol Ther 2008 ; 28 : 1102-1110.

[6]. Salvador Augustin, M_onica Pons, James B. Maurice, Expanding the Baveno VI Criteria for the Screening of Varices in Patients With CompensatedAdvancedChronicLiverDisease

[7]. Lucidarme D, Foucher J, Le Bail B, Vergniol J, Castera L, Duburque C, et al. Factors of accuracy of transient elastography (fibroscan) for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology. 2009 avr;49(4):1083-9.

[8]. Colli A, Gana JC, Turner D, Yap J,et al. Capsule endoscopy for the diagnosis of oesophageal varices in people with chronic liver disease or portal vein

thrombosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 10. Art. No.: CD008760. DOI: 10.1002/14651858.CD008760.

[9]. Augustin S, Millán L, González A, Martell M, Gelabert A, Segarra A, et al. Detection of early portal hypertension with routine data and liver stiffness in patients with asymptomatic liver disease: A prospective study. J Hepatol. mars 2014;60(3):561-569.

[10]. Sánchez-Conde M, Montes-Ramírez ML, Miralles P, Alvarez JMC, Bellón JM, Ramírez M, et al. Comparison of transient elastography and liver biopsy for the assessment of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients and correlation with noninvasive serum markers. J Viral Hepat. avr 2010;17(4):280-286.

[11]. Nguyen-Khac E1, Saint-Leger P, Tramier B, et al. Noninvasive diagnosis of large esophageal varices by Fibroscan: strong influence of the cirrhosis etiology. Alcohol Clin Exp Res. 2010 Jul;34(7):1146-53. doi: 10.1111/j.1530-0277.2010.01191.x.

[12]. Ibrahim M, Mostafa I, Devière J. New developments in managing variceal bleeding. Gastroenterology. 2018;154(7):1964-9.View ArticleGoogle Scholar

[13]. Williams MJ, Hayes P. Improving the management of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;10(4):505-15.

[14]. Kazemi, F., Kettaneh, A., N'kontchou, G., Pinto, E., Ganne-Carrie, N., Trinchet, J.-C., & Beaugrand, M. (2006). Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. Journal of Hepatology, 45(2), 230-235. doi:10.1016/j.jhep.2006.04.006

[15]. V. Calvaruso, F. Bronte, E. Conte, Modified spleen stiffness measurement by transient elastography is associated with presence of large oesophageal varices in patients with compensated hepatitis C virus cirrhosis. Journal of Viral Hepatitis, 2013, 20, 867–874. doi:10.1111/jvh.12114

[16]. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. Hepatology 2017; 65: 310–35.

[17]. de Franchis R; Baveno V Faculty. Expanding consensus in portal hypertension. Report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol 2015; 63: 743–52.

[18]. Qi, X., Berzigotti, A., Cardenas, A., & Sarin, S. K. (2018). Emerging non-invasive approaches for diagnosis and monitoring of portal hypertension. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 3(10), 708–719. doi:10.1016/s2468-1253(18)30232-2 .

[19]. Bureau C, Metivier S, Peron JM, et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2008 Jun;27(12):1261-8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03701.x.

[20]. Fontana RJ, Sanyal AJ, Ghany MG, Lee WM, Reid AE, Naishadham D, Kahn JA, et al. Factors that determine the development and progression of gastroesophageal varices in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2010;138:2321-2331.

[21]. Bruno S, Crosignani A, Facciotto C, Rossi S, Roffi L, Redaelli A, de Franchis R, et al. Sustained virologic response prevents the development of

esophageal varices in compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study. Hepatology 2010;51:2069-2076.

[22]. Jangouk, P., Turco, L., De Oliveira, A, et al. Validating, deconstructing and refining Baveno criteria for ruling out high-risk varices in patients with compensated cirrhosis. Liver International, 37(8), 1177-1183.doi:10.1111/liv.13379

[23]. Maurice, J. B., Brodkin, E., Arnold, et al.Validation of the Baveno VI criteria to identify low risk cirrhotic patients not requiring endoscopic surveillance for varices. Journal of Hepatology, 65(5), 899-905.doi:10.1016/j.jhep.2016.06.021

[24]. Jangouk P, Turco L, De Oliveira A, el al. Validating, deconstructing and refining Baveno criteria for ruling out high-risk varices in patients with compensated cirrhosis. Liver Int. 2017 Aug;37(8):1177-1183. doi: 10.1111/liv.13379.

[25]. Poynard T, Cales P, Pasta L, Ideo G, Pascal JP, Pagliaro L, Lebrec D. Betaadrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices. An analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four randomized clinical trials. Franco-Italian Multicenter Study Group. N Engl J Med 1991;324:1532-1538.

[26]. Tripathi D, Graham C, Hayes PC. Variceal band ligation versus beta-blockers for primary prevention of variceal bleeding: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2007;19:835-845.

[27]. Augustin S, Pons M, Maurice JB, Bureau C, Stefanescu H, Ney M, et al. Expandingthe baveno VI criteria for the screening of varices in patients with compensatedadvanced chronic liver disease. Hepatology 2017;66:1980-8.

[28]. Abraldes JG, Bureau C, Stefanescu H, Augustin S, Ney M, Blasco H, et al. Noninvasive tools and risk of clinically significant portal hypertension and varices in compensated cirrhosis: The "Anticipate" study. Hepatology 2016;64(6):2173-84.

[29]. Kim BK, Kim DY, Han K-H, Park JY, Kim JK, Paik YH, et al. Risk assessment of esophageal variceal bleeding in B-viral liver cirrhosis by a liver stiffness measurementbased model. Am J Gastroenterol. sept 2011;106(9):1654-1662, 1730.

[30]. Thabut D, Bureau C, Layese R, Bourcier V, Hammouche M, Cagnot C, Marcellin P et al. Validation of Baveno VI criteria for screening and surveillance of esophageal varices in patients with compensated cirrhosis and a sustained response to Antiviral Therapy. Gastroenterology 2019;156;997-1009.

[31]. Marot A, Trepo E, Doerig C, Schoepfer A, Moreno C, Deltenre P. Liver stiffness and platelet count for identifying patients with compensated liver disease at low risk of variceal bleeding. Liver Int 2017;37:707-16.

[32]. 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..

[33]. Liop E, Berzigotti A, Reig M, Erice E, Reverter E, Seijo S, Abraldes JG, Bruix J, Bosch J, García-Pagan JC. Assessment of portal hypertension by transient elastography in patients with compensated cirrhosis and potentially resectable liver tumors. J Hepatol 2012; 56: 103-108 [PMID: 21827733 DOI: 10.1016/ j.jhep.2011.06.027]

[34]. Lebray P, Varnous S, Charlotte F, et al. Liver stiffness is an unreliable marker of liver fibrosis in patients with cardiac insufficiency. Hepatology 2008;48:2089.

[35]. Millonig G, Friedrich S, Adolf S, et al. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. Journal of Hepatology 2010;52:206–10.

[36]. Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. Hepatology 2008;48:1718–23.

[37]. Arena U, Vizzutti F, Corti G, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. Hepatology 2008;47:380–4.

[38]. Coco B, Oliveri F, Maina AM, et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. Journal of Viral Hepatitis 2007;14:360–9.

[39]. Ghoshal UC, Das A. Models for prediction of mortality from cirrhosis with special reference to artificial neural network: a critical review. Hepatology International 2008;2:31–8.

[40]. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. Gastroenterology 2008;134:960–974

[41]. P.E.J. Chang1, C.-C.M. Cheah1, W.J. Li1, et al. real-world validation of baveno vi recommendations for screening endoscopy in patients with compensated advanced chronic liver disease . Journal of Hepatology 2016 vol. 64 | S159–S182.

[42]. Perazzo, H., Fernandes, F.F., Castro Filho, E.C., Perez, R.M., Points to be considered when using transient elastography for diagnosis of portal

hypertension according to the Baveno's VI consensus, Journal of Hepatology (2015), doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.036.

[43]. Stafylidou M, Paschos P, Katsoula. A, et al. performance of Baveno VI and Expanded Baveno VI Criteria for Excluding High Risk Varices in Patients With Chronic LiverDiseases: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Aug;17(9):1744-1755.e11. doi: 10.1016/j.cgh.2019.04.062.

[44]. Kim G, Kim MY, et Baik SK.

Transient elastography versus hepatic venous pressure gradient for diagno sing portal hypertension:a systematic review and meta-analysis. Clin Mol Hepatol. 2017 Mar;23(1):34-41. doi: 10.3350/cmh.2016.0059. Epub 2017 Mar 7.

[45]. Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abraldes JG, Vizzutti F, García-Pagán JC, et al. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. Gastroenterology. 2013;144:102-111.

[46]. Pineda JA, Recio E, Camacho A, et al. Liver Stiffness as a Predictor of Esophageal Varices Requiring Therapy in HIV/Hepatitis C Virus-Coinfected Patients With Cirrhosis. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 Aug 1;51(4):445-9. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181acb675.

[47]. Hassan EM, Omran DA, El Beshlawey ML, et al. Can transient elastography, Fib-4, Forns Index, and Lok Score predict esophageal varices in HCV-related cirrhotic patients? Gastroenterología y Hepatología 2014;37(2):58-65. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2013.09.008.

[48]. Hong WK, Kim MY, Baik SK et al.The usefulness of non-invasive liver stiffness measurements in predicting clinically significant

portal hypertension in cirrhotic patients: Korean data.Clin Mol Hepatol. 2013 Dec;19(4):370-5. doi: 10.3350/cmh.2013.19.4.370.

[49]. Stefanescu H, Grigorescu M, Lupsor M, et al. A new and simple algorithm for the noninvasive assessment of esophageal varices in cirrhotic patients using serum fibrosis markers and transient elastography. J Gastrointestin Liver Dis 2011;20(1):57-64.

[50]. Bae J, Sinn DH, Kang W, et al. Validation of the Baveno VI and the expanded Baveno VI criteria to identify patients who could avoid screening endoscopy. Liver Int. 2018 Aug;38(8):1442-1448. doi: 10.1111/liv.13732. Epub 2018 Mar 25.

[51]. Shibata S, Umemura T, Yamazaki T, et al. Liver stiffness-spleen size-to-platelet ratio risk score identifies esophageal varices in Japanese patients with chronic hepatitis C. Hepatol Res. 2016 Aug;46(9):884-9. doi: 10.1111/hepr.12631.

[52]. Perazzo H, Fernandes FF, Castro EC, Perez RM. Points to be considered when using transient elastography for diagnosis of portal hypertension according to the Baveno VI consensus. J Hepatol 2015: 63:1048-49.

[53]. Augustin, S., Pons, M., Genesca, J., Validating the Baveno VI recommendations for screening varices, Journal of Hepatology (2016), doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.027.

[54]. Naveau S, Raynard B, Ratziu V , et al. Biomarkers for the prediction of liver fibrosis in patients with chronic alcoholic liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005 Feb;3(2):167-74.

[55]. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study.

Lancet. 2001 Apr 7;357(9262):1069-75. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04258-6.

[56]. Moctezuma-Velazquez C, Saffioti F, Tasayco-Huaman S, Casu S, Mason A, Roccarina D, et al. Non-invasive prediction of high-risk varices in patients with primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2019;114:446-52

[57]. Tosetti G, Primignani M, La Mura V , et al. Evaluation of three "beyond Baveno VI" criteria to safely spare endoscopies in compensated advanced chronic liver disease.Dig Liver Dis. 2019.Aug;51(8):1135-1140. doi: 10.1016/j.dld.2018.12.025

[58]. Wong JB, McQuillan GM, McHutchinson JG, et al. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the US. Am J Publ Health 2000; 90:15629.

[59]. Jangouk P, Turco L, De Oliveira A, Schepis F, Villa E, Garcia-Tsao G. Validating, deconstructing and refining Baveno criteria for ruling out high-risk varices in patients with compensated cirrhosis. Liver Int. 2017;37:1177-1183. doi: 10.1111/liv.13379.