

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTÉ DE MÉDECINE DE TOURS

Année 2012

N°

Thèse
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
Diplôme d'État

Par

HALLÉ Bénédicte
Née le 29 juin 1984, à VERSAILLES (78)

Présentée et soutenue publiquement le 16/10/2012

**Evaluation de la pression portale par mesure des pressions veineuses hépatiques :
revue de la littérature.
Signification du gradient auriculo-sus-hépatique chez les malades cirrhotiques
avec hypertension portale.**

Jury

Président de jury : Monsieur le Professeur Étienne DANQUECHIN-DORVAL
Membres du jury : Monsieur le Professeur Éphrem SALAMÉ
Monsieur le Professeur Thierry LECOMTE
Monsieur le Docteur Jean Marc PERARNAU

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESEURS

Professeur Christian ANDRES, Recherche
Docteur Brigitte ARBEILLE, Moyens
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ-A. AUDURIER –Ph. BAGROS-G. BALLON -P.BARDOS - J. BARSOTTI A.
BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J.
LANSAC J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET- Mlle C.
MERCIER - E/H. METMAN -J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT
- Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD- Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J.
SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE- J. THOUVENOT B.TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ARBELLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	AUTRET-LECA Elisabeth	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MM.	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mmes	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
	BARTHELEMY Catherine	Physiologie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	CHARBONNIER Bernard	Cardiologie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FETISSOF Franck	Anatomie et Cytologie pathologiques
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
Mme	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LANSON Yves	Urologie
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Pierre	Endocrinologie et Maladies métaboliques
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

	LEMARIE Etienne	Pneumologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie : Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	NIVET Hubert	Néphrologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale : médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie : Hygiène hospitalière
	RICHARD-LENOBLE Dominique	Parasitologie et Mycologie
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
	TOUTAIN Annick	Génétique
	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
-----	---------------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	HUAS Dominique	Médecine Générale
	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ARBEILLE Brigitte	Biologie cellulaire
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD-LAUMONIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
M	BOISSINOT Eric	Physiologie
MM.	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	CORTESE Samuele	Pédopsychiatrie
Mmes	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
	EDER Véronique	Biophysique et Médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAudeau Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	GUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
M.	HOARAU Cyrille	Immunologie

10 Bvd Tonnelié-B.P. 3223-37032-TOURS CEDEX 1-Tél. 02-47-36-60-04-FAX. 02-47-36-60-99/4

M.	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mme	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mmes	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
M.M	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mlle	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M.	ROBERT Jean	Médecine Générale
----	-------------	-------------------

CHERCHEURS C.N.R.S. - INSERM

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
M	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
M.	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
-----	------------------	-----------------------

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Étienne Danquechin-Dorval, vous me faites l'honneur de présider et de juger cette thèse. Je vous remercie de m'avoir soutenue durant tout mon internat. J'espère ne pas vous décevoir.

A Monsieur le Professeur Éphrem Salamé, votre présence au sein de ce jury m'a paru indispensable, merci de juger mon travail.

A Monsieur le Professeur Thierry Lecomte, merci de m'avoir guidée et de m'avoir prodigué tant de conseils.

A Monsieur le Docteur Louis D'Alteroche, un grand merci pour tes conseils avisés et pour le temps que tu m'as consacré. Travailler avec toi est un plaisir.

A Monsieur le Docteur Pérarnau, merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Votre dextérité m'émerveillera toujours et merci de m'avoir fait partager votre expérience et vos connaissances en hépatologie. J'espère que vous me guiderez encore longtemps.

A l'ensemble des praticiens du service d'Hépatogastro-Entérologie du CHU de Tours. Votre disponibilité et votre expérience m'ont toujours aidée.

A mes chefs de clinique préférés Sandrine, Élodie et Charles, vous êtes mes modèles, j'espère faire aussi bien que vous.

A l'équipe de Blois que je m'appête à rejoindre. J'espère apprendre encore beaucoup à vos côtés.

A toutes les équipes soignantes et para-médicales que j'ai eu la chance de croiser durant mon cursus : merci de m'avoir fait évoluer.

A mon chéri David, merci d'être présent à mes côtés depuis déjà tant d'années, et pour encore de nombreuses j'espère.

A mes parents Jean-Luc et Vetty, mes deux frères Florian et Antoine et ma cousine Émilie, je tiens à vous remercier de votre soutien permanent. Merci d'avoir supporté mes périodes de révision et d'avoir été là pour moi, j'espère être là pour vous également.

A mes deux petits neveux Ayodeji et Mathys, que j'aime tant retrouver lors de nos retours en famille.

A mon grand-père Pierre qui aurait été qui est si fier de me voir arriver là.

A ma grand-mère Thérèse qui suit de près mon parcours.

A tous les amis, anciens co-externes du Kremlin-Bicêtre, toujours présents malgré la distance.

A tous nos amis de Tours et de région parisienne, et ceux qui se sont quelque peu éloignés géographiquement, votre amitié m'est très précieuse.

A tous les co-internes que j'ai croisés sur mon chemin. Par ordre d'apparition : Morgane, My Linh, Rosy, Audrey, Emma, Marie. Et biensûr ceux avec qui je n'ai pas travaillé directement mais c'est tout comme (n'est-ce pas Amandine).

Enfin, à Nicolas Rose qui m'aura plus qu'aidée pour la réalisation des statistiques. Personne ne manie les régressions logistiques mieux que toi...

A tous ceux que j'oublie et qui, je l'espère, ne m'en voudront pas.

TABLE DES MATIÈRES

ÉVALUATION DE LA PRESSION PORTALE PAR MESURE DES PRESSIONS VEINEUSES HÉPATIQUES : REVUE DE LA LITTÉRATURE	10
I. Historique	10
II. Différentes techniques	12
III. Etiologies et classifications	13
IV. Implications cliniques	17
A. Rôle pronostique	17
B. Implications thérapeutiques médicamenteuses	18
C. Implications thérapeutiques chirurgicales	19
D. Autres implications thérapeutiques	20
V. Estimation de la pression portale par la pression veineuse hépatique bloquée.....	24
SIGNIFICATION DU GRADIENT AURICULO-SUS-HÉPATIQUE CHEZ LES MALADES CIRRHOTIQUES AVEC HYPERTENSION PORTALE	26
I. Introduction	27
II. Matériels et méthodes	28
A. Patients et méthodes	28
B. Analyses statistiques	28
II. Résultats	32
III. Discussion	37

RÉFÉRENCES [42](#)

SERMENT D'HIPPOCRATE [48](#)

ÉVALUATION DE LA PRESSION PORTALE PAR MESURE DES PRESSIONS VEINEUSES HÉPATIQUES

L'hypertension portale est la complication la plus fréquente au cours de la cirrhose. Elle est caractérisée par l'augmentation chronique de la pression de la veine porte et peut aboutir à l'apparition d'une ascite et à la formation de varices gastro-œsophagiennes avec un risque d'hémorragie. De nos jours, il est clairement admis que le gradient de pression veineux porto-sus-hépatique (GPSH) est le meilleur moyen pour évaluer la pression portale. En effet, le GPSH est un important facteur pronostique de l'évolution de la maladie cirrhotique et notamment de ses complications et de la survie.

I. HISTORIQUE :

La première publication décrivant l'évaluation de la pression portale par le cathétérisme d'une veine hépatique a eu lieu en 1951 par l'équipe de Myers et Taylor [1]. La méthode avait été suggérée par l'observation faite par Hellems et al. qui avaient cathétérisé l'artère pulmonaire et mesuré la pression dans les capillaires pulmonaires, publiée trois années auparavant [2].

La faisabilité de la technique avait été initialement testée sur des chats puis transposée chez l'homme. Elle consistait en une évaluation indirecte de la pression portale par la mesure de la pression dans une veine hépatique en position bloquée. La position bloquée était assurée par l'absence de reflux de produit de contraste sous contrôle radioscopique. Il était rapporté une

bonne corrélation entre la pression mesurée dans une veine hépatique en position bloquée et la pression dans la veine porte mesurée par ponction directe.

La notion de GPSH a été introduite par Friedman et al. la même année et était représentée par la différence de pression au sein d'une veine hépatique entre la position bloquée et la position libre [3]. Cette valeur ressortait comme un indicateur de sévérité clinique de l'hypertension portale.

De nombreuses publications ultérieures décrivant les expériences locales de cette nouvelle méthode ont vu le jour au début des années 1950 [4].

Jusqu'alors, plusieurs méthodes d'évaluation de la pression portale directes et indirectes avaient été décrites. Ces techniques étaient toutes invasives et consistaient à cathétériser la veine porte, soit par ponction percutanée via la veine ombilicale, en transhépatique ou en intra-splénique, soit par ponction directe de la veine mésentérique durant une laparoscopie [5]. Le désavantage de cette dernière méthode était que les drogues anesthésiques utilisées pour la sédation et le fait d'ouvrir la paroi abdominale étaient responsables de modification de l'hémodynamique splanchnique et systémique.

De même, des méthodes indirectes telles que la mesure de la pression en ponctionnant directement les varices œsophagiennes [6 et 7] ou encore la mesure de pression de la pulpe splénique avaient été rapportées.

Ces méthodes sont alors vite devenues obsolètes, jugées trop risquées.

II. DIFFÉRENTES TECHNIQUES :

Quand la mesure du GPSH avait été initialement décrite, la technique nécessitait de positionner un cathéter linéaire au sein d'une veinule hépatique afin d'en bloquer le flux sanguin. Une première mesure avait lieu dans cette position puis une seconde était réalisée après le retrait du cathéter en position libre dans la veine hépatique [8 et 9].

En 1979, il était suggéré une meilleure technique de mesure du GPSH en utilisant un cathéter-ballon à la place du cathéter conventionnel [10]. L'utilisation de ce type de matériel permet de gonfler un ballon dans une veinule hépatique de plus gros calibre et ainsi de bloquer le flux sanguin d'un volume de parenchyme hépatique plus important. Plusieurs séries de peu de patients concluaient à l'équivalence de ces deux techniques [11-13]. Il y avait une tendance à ce que la pression sus-hépatique bloquée soit plus basse lors de l'utilisation d'un cathéter conventionnel ; ces différences étaient certes significatives mais étaient minimales en valeur absolues (en moyenne 0,20 mm Hg) selon Smith et al. [14]. Cependant cette seconde méthode était jugée techniquement plus facile à réaliser car la position du cathéter n'était contrôlée qu'une fois sous radioscopie, plus rapide et surtout plus reproductible à la fois en intra et en inter-observateur. Elle s'est alors imposée comme la méthode de référence.

III. ÉTIOLOGIES ET CLASSIFICATION :

La pression portale peut augmenter quelle que soit la cause et le niveau d'obstruction du flux sanguin au sein du système porte. En fonction de la région anatomique où a lieu cette gêne au retour veineux, les causes d'hypertension portale peuvent être classées en pré-hépatique, intra-hépatique et post-hépatique.

Table 1. Classification des étiologies responsables d'hypertension portale en fonction de la localisation de l'augmentation des résistances au flux sanguin portal

Pré-hépatique
Thrombose de la veine splénique
Thrombose de la veine porte
Sténose congénitale de la veine porte
Compression extrinsèque de la veine porte
Fistule artério-veineuse
Intra-hépatique
<i>Cirrhose (virale, alcoolique, biliaire, dysmétabolique)</i>
Granulomatose (schistosomiase, sarcoïdose, tuberculose, CBP)
Transformation nodulaire partielle*
Hyperplasie nodulaire régénérative*
Fibrose hépatique congénitale
Péliohe hépatique
Maladie polykystique*
Hypertension portale idiopathique*
Hypervitaminose A
Intoxication à l'arsenic, au sulfate de cuivre, au monomère de chlorure de vinyle
Amylose
Mastocytose
Maladie de Rendu-Osler-Weber
Infiltration hépatique dans les maladies hématologiques

Stéatose aiguë de la grossesse
Hépatites alcoolique et virale aiguës sévères
Hépatite chronique active
Carcinome hépatocellulaire
Toxicité du Cyanamide
Maladie veino-occlusive
Post-hépatique
Thrombose des veines hépatiques (Syndrome de Budd-Chiari)
Malformations congénitales et thrombose de la veine cave inférieure
Péricardite constrictive
Maladies de la valve tricuspide

* Présentent un profil pré-sinusoidal.

La cirrhose représente environ 90% des cas d'hypertension portale dans les pays occidentaux, tandis que la schistosomiase est la première cause dans les autres pays. Les autres causes d'hypertension portale comptent pour moins de 10% au sein de la répartition mondiale, ce qui explique qu'elles soient regroupées sous le terme d'hypertension portale non cirrhotique.

La cause d'hypertension portale *pré-hépatique* la plus fréquente est la thrombose de la veine porte. Chez les enfants, elle est le plus souvent secondaire à une omphalite. Chez les adultes, les thrombophilies soit congénitales (tel que le déficit en protéine C ou S) soit acquises (tels que les syndromes myéloprolifératifs), et les causes locales (comme un sepsis, un traumatisme ou une chirurgie abdominale récente) expliquent jusqu'à 70% des cas de thrombose porte [15]. Dans environ 30% des cas, ces facteurs ne sont pas retrouvés, on parle alors de thrombose portale « idiopathique ».

La cause d'hypertension portale *post-hépatique* la plus fréquente est le syndrome de Budd-Chiari. La thrombose peut survenir au sein des veines hépatiques elles-mêmes ou au niveau de la veine cave inférieure en supra-hépatique. De façon similaire aux thromboses portales, un désordre prothrombotique est le plus souvent présent au premier rang desquels un syndrome myéloprolifératif occulte ou patent. Les complications principales sont l'ascite et les saignements gastro-intestinaux associés à un degré variable d'insuffisance hépatique. La maladie peut se présenter comme une maladie aiguë, subaiguë ou chronique. Le diagnostic est habituellement fait par des techniques d'imagerie [16 et 17]. Le traitement (hormis le traitement spécifique d'une éventuelle thrombophilie sous-jacente) comprend une anticoagulation pour prévenir toute récurrence ou l'extension de la thrombose, le traitement de l'ascite et des saignements gastro-intestinaux, ainsi que des procédures visant à rétablir le flux sanguin hépatique. La mise en place d'un shunt porto-systémique intra-hépatique par voie transjugulaire (TIPS) a remplacé la chirurgie de dérivation chez les patients qui ne s'améliorent pas avec le traitement médical [18]. La transplantation est proposée pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère [19 et 20].

Les causes d'hypertension portale *intra-hépatiques* sont classées selon le profil de pression observé lors de la cathétérisation des veines hépatiques. En effet, l'absence de collatéralité au sein du réseau veineux hépatique et la présence de collatérales entre les veinules portales permet, lors de l'occlusion d'une sous-division de la veine hépatique, de stopper le flux sanguin dans les capillaires sinusoides. La pression alors mesurée à l'extrémité du cathéter correspond à la pression dans les capillaires sinusoides sur le versant portal. Il est ainsi défini :

(1) *hypertension portale pré-sinusoïdale* : pression veineuse hépatique normale en position libre et bloquée.

(2) *hypertension portale sinusoïdale* : pression veineuse hépatique normale en position libre et augmentée en position bloquée.

(3) *hypertension portale post-sinusoïdale* : pression veineuse hépatique augmentée en position libre et bloquée.

Certaines pathologies peuvent agir sur plusieurs sites. Par exemple, dans la schistosomiase, l'hypertension portale est la conséquence de la formation de granulomes dus au dépôt d'œufs de parasites dans les veinules portales. La réponse inflammatoire induit une fibrose et une oblitération des veinules portales (hypertension portale pré-sinusoïdale), qui s'étend plus tard aux sinusoides (hypertension portale sinusoïdale). À ce stade, le profil hémodynamique ressemble alors à celui de la cirrhose.

A noter que toutes les étiologies de maladie chronique du foie, à l'exception des syndromes cholestatiques chroniques, provoquent une hypertension portale sinusoïdale.

Ces différents profils de pression observables permettent donc, dans de rares situations de manifestations cliniques d'hypertension portale sans cirrhose évidente, de rechercher un diagnostic différentiel.

IV. IMPLICATIONS CLINIQUES :

A. ROLE PRONOSTIQUE :

Il est clairement établi que la valeur du GPSH est un facteur pronostique fort dans l'histoire naturelle de la maladie cirrhotique.

Il a été démontré qu'un GPSH supérieur à 10 mm Hg était un facteur de risque de décompensation d'une cirrhose jusque là compensée. On observait une incidence significativement plus importante d'apparition d'une ascite et d'apparition de varices œsophagiennes. Ripoll et al. ont démontré un risque de décompensation de seulement 10% à 4 ans lorsque le GPSH est inférieur à 10 mm Hg versus 40% en cas de gradient supérieur à ce seuil [21].

Le degré d'hypertension portale évalué par le GPSH est également un facteur de risque indépendant d'infection du liquide d'ascite, comme l'a mis en évidence Serste et al. [22].

Un gradient supérieur à 12 mm Hg est le seuil observé pour le quel l'incidence de la rupture varices œsophagiennes est plus importante. Et ce, qu'il y ait un antécédent ou non d'hémorragie variqueuse auparavant [23 et 24].

De façon plus générale, le GPSH est un facteur pronostique d'autres complications de la cirrhose telles que l'encéphalopathie hépatique ou encore la survie globale [23-34].

L'échec du traitement conventionnel de l'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes associant thérapeutiques médicamenteuses et endoscopiques par ligature de varices œsophagiennes était insuffisant lorsque le GPSH était supérieur à 20 mm Hg [35].

Plus récemment, l'équipe de Ripoll et al. [36] a démontré que la valeur du GPSH était également prédictive de la survenue d'un carcinome hépatocellulaire, et ce indépendamment de la sévérité de la cirrhose [37].

Par ailleurs, une légère augmentation de la valeur du GPSH a été rapportée comme un facteur de risque important de sévérité de la récurrence d'une infection par le virus de l'hépatite C après transplantation hépatique [38].

B. IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES MEDICAMENTEUSES :

De nombreuses études ont évalué le rôle du GPSH dans l'évaluation de la réponse à un traitement médical de l'hypertension portale par beta-bloquant ou par d'autres molécules. Ainsi par analogie au système cardio-vasculaire où l'efficacité d'un traitement est jugée par la mesure de la pression artérielle et non pas sur l'apparition d'évènement clinique compliquant cette hypertension artérielle (comme une insuffisance cardiaque ou encore un accident vasculaire cérébral), le but de ces études était non plus de comptabiliser l'apparition de complications d'hypertension portale mais directement la baisse de la pression portale.

La première observation démontrant qu'une réponse du GPSH à un traitement beta-bloquant était prédictive de l'apparition de complications cliniques date de 1990 par Groszmann et al. [39]. Le risque de saignement variqueux était absent chez les patients qui présentaient une baisse du GPSH inférieure ou égale à 12 mm Hg sous traitement beta-bloquant au long cours. Ces données furent rapidement confirmées par d'autres équipes [40 et 41]. Le risque de récurrence de saignement variqueux était prévenu si le GPSH diminuait de plus de 12% par rapport à la mesure avant traitement.

De plus larges séries ont permis de définir une bonne réponse hémodynamique aux beta-bloquants par une diminution du GPSH inférieure ou égale à 12 mm Hg ou bien une baisse de plus de 20% par rapport à la mesure avant traitement. Les patients répondant à ces critères étaient mis à l'abri aussi bien d'un premier saignement variqueux que d'une récurrence [42-47]. Cependant, il faut prendre en compte le coût de la réalisation d'une mesure des pressions veineuses hépatiques. Il semble en effet que le rapport coût-bénéfice de cette procédure soit défavorable en prévention primaire de l'hémorragie digestive car le risque est rare y compris chez les non-répondeurs [34].

L'évaluation de la réponse au traitement selon les critères précédemment décrits nécessite la réalisation de deux cathétérisations hépatiques, l'une avant mise en route du traitement par beta-bloquant et la seconde après, avec au minimum quelques semaines d'intervalle. Ceci pose donc le problème de la faisabilité d'une telle méthode, en terme d'accessibilité, de coût, et en limite sa pratique en routine.

Il a donc été suggéré que l'effet d'une dose unique intraveineuse de propranolol pouvait réduire précocement le GPSH et être prédictif des complications cliniques d'hypertension portale. Ainsi, une seule investigation hémodynamique serait suffisante.

Villanueva et al. ont montré en 2009 qu'il existe une corrélation entre réponse aiguë et chronique du GPSH à un traitement par beta-bloquant et qu'une réponse aiguë est un facteur prédictif du risque de saignement par rupture de varice gastro-œsophagienne en prévention primaire [48].

La même année, La Mura et al. n'ont pas pu confirmer ces données en situation de prévention primaire en rapport avec un nombre d'événement insuffisant, mais ont suggéré qu'une

réponse aiguë à un traitement par beta-bloquant était prédictif du risque de saignement en situation de prévention secondaire ainsi que de la survie globale [49].

Dans ces deux études, le seuil de diminution du GPSH le plus performant pour discriminer le risque de saignement était respectivement de 10 et 12%.

Cette technique d'évaluation précoce nécessite donc d'être étayée par d'autres études à l'avenir.

Des techniques alternatives et moins invasives d'évaluation de la pression portale ont été rapportées. Les paramètres recueillis à l'échographie doppler hépatique et notamment l'index de congestion de la veine porte ont été comparés aux valeurs du GPSH. Des études préliminaires avaient semblé montrer une corrélation entre ces deux mesures mais il a rapidement été mis en évidence que leurs variations sous traitement beta-bloquant étaient inconstantes et parfois même opposées [50]. De plus comme pour toute examination échographique, il existe une grande variabilité inter-observateur rendant cette méthode inadaptée [51].

Cependant, il s'est posé la question de la perte de réponse au traitement au cours du temps. Ainsi, un patient jugé bon répondeur initialement le reste-t-il à plus long terme ? Peu d'étude ont évalué le maintien de la réponse au traitement au-delà d'un an [52 et 53]. En effet, tous les patients ne restaient pas de bons répondeurs à plus long terme, mais ceux qui le restaient étaient protégés du risque de saignement digestif et avaient une survie meilleure. A l'inverse, la perte d'efficacité du traitement, alors même que l'observance était bonne, était corrélée à une aggravation de la fonction hépatique et était un facteur prédictif significatif de mortalité, et ce indépendamment des scores de Child-Pugh et de MELD (Model for end stage liver disease).

C. IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES CHIRURGICALES :

Bruix et al. ont montré en 1996 que le risque de décompensation postopératoire d'une résection hépatique dans le cadre du traitement du carcinome hépatocellulaire pouvait être évalué par la mesure du GPSH avant l'intervention [54]. Chez une population sélectionnée par un score de Child-Pugh classé A et un CHC de moins de 5 cm, le seul paramètre indépendamment corrélé au risque de décompensation était le GPSH. Une résection chirurgicale ne devait être réservée qu'aux patients ayant un GPSH inférieur à 10 mm Hg [55].

La même équipe a mis en évidence que le GPSH, en association avec la bilirubine, était également un facteur de risque de mortalité après résection hépatique d'un CHC [56]. Chez des patients bien sélectionnés pour ce geste chirurgical (i. e. GPSH < 10 mm Hg et bilirubine totale < 1 mg/dl) le risque de décès à 5 ans était de 25% contre 75% chez ceux qui avaient à la fois un GPSH supérieur ou égal à 10 mm Hg et une bilirubine totale supérieure à 1mg/dl.

Pour la pratique clinique de routine, il a été recherché par Boleslawski et al. si des paramètres d'évaluation indirects de la pression portale pouvaient également prédire le risque de défaillance hépatique et la mortalité post opératoire [57]. Il apparaît que ni la présence de varices œsophagiennes, ni une thrombopénie, ni une splénomégalie ne permettait d'évaluer ce risque. Il était confirmé que le GPSH était un facteur de risque indépendant d'insuffisance hépatocellulaire post opératoire à 3 mois et de mortalité.

Cette étude suggère que la mesure du GPSH devrait être pratiquée en routine chez ces patients.

D. AUTRES IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES :

Mise en place d'un TIPS dans l'hémorragie aiguë par rupture de varice :

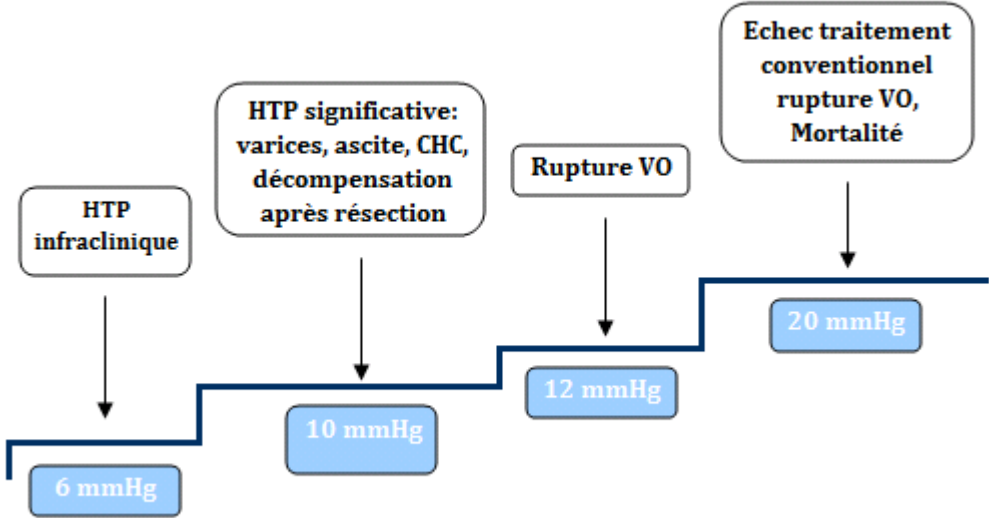
Montescillo et al. ont montré que la valeur du GPSH lors de l'évaluation précoce, c'est-à-dire dans les 24 heures après le début du saignement, est le principal facteur de risque d'échec du traitement standard et de mortalité [58]. Il est également mis en évidence que le TIPS précoce réduit le risque d'échec et de mortalité chez ces patients à haut risque ayant un GPSH supérieur à 20 mm Hg. Ainsi, si la mise en place d'un TIPS est entreprise, il est logique d'en profiter pour mesurer les pressions veineuses. Par contre, le nombre de centre où une telle procédure est réalisable en urgence semble limité.

Révision d'un TIPS :

Rossle et al. ont mesuré le GPSH chez 225 patients qui subissaient une vérification du fonctionnement de leur TIPS soit parce qu'ils avaient des varices menaçantes à la gastroscopie soit parce qu'ils avaient récidivé une hémorragie digestive. Une réduction de 25 à 50% du GPSH par rapport au gradient initial était un facteur protecteur de saignement [59]. Par contre, une obstruction du TIPS confirmée par une augmentation du GPSH par rapport au gradient mesuré immédiatement après la mise en place du shunt était un facteur de risque de resaignement. Ainsi, une hausse du GPSH dépassant le gradient initial ou s'en rapprochant jusqu'à 25% représentait 80% des patients ayant récidivé un saignement.

La mesure du GPSH après la mise en place d'un TIPS, c'est-à-dire la différence de pression mesurée en amont et en aval du shunt, est la méthode de référence d'évaluation du

fonctionnement car il apparait que les données morphologiques et hémodynamiques accessibles en échographie doppler sont souvent erronées [60 et 61].



Risques encourus pour les différents paliers d'HTP.

V. ESTIMATION DE LA PRESSION PORTALE PAR LA PRESSION VEINEUSE HEPATIQUE BLOQUEE :

Thalheimer et al. ont confirmé que la pression dans la veine hépatique en position bloquée était corrélée à la pression dans la veine porte, évaluée par des techniques de mesures directes (par cathétérisation de la veine ombilicale pour les plus anciennes études et par abord percutané transhépatique lors de la réalisation d'un TIPS pour les plus récentes) [62]. Un coefficient de corrélation r^2 était à 0.87 pour l'étiologie alcoolique, 0.83 pour les causes non alcooliques et non virales, et 0.75 dans l'hépatite C.

Egalement, la baisse de la pression dans la veine hépatique en position bloquée sous traitement par beta-bloquant est corrélée à la baisse de la pression dans la veine porte [63].

Cependant, la valeur pronostique de la pression veineuse hépatique en position bloquée était significative mais toujours supplantée par la valeur du GPSH en analyse multivariée [9].

SIGNIFICATION DU GRADIENT DE PRESSION AURICULO-SUS-HEPATIQUE CHEZ LES MALADES CIRRHOTIQUES AVEC HYPERTENSION PORTALE

Contexte & Objectifs: La cirrhose est le stade final de la majorité des maladies chroniques du foie et l'hypertension portale (HTP) en est la principale complication. La mesure du gradient de pression porto-sus-hépatique (GPSH) est la méthode de référence pour évaluer la pression portale. Le but de cette étude était de décrire un autre gradient de pression entre l'oreillette droite et une veine sus-hépatique (GASH) qui s'ajoute au GPSH et ainsi aggrave la pression portale.

Méthodes: Trois cent deux malades consécutifs ayant subi une biopsie hépatique par voie transjugulaire avec mesure des pressions veineuses et ayant une HTP avec un GPSH ≥ 6 mm Hg ont été inclus. Un GASH était défini par une différence de pression ≥ 6 mm Hg.

Résultats: cent quarante (46%) malades présentaient un GASH. L'âge, le score de Child-Pugh, la présence d'une ascite, la concentration de protéines dans l'ascite, la stéatose, la natrémie, l'albumine, la bilirubine, la γ GT, le GPSH et la pression dans la veine sus-hépatique bloquée étaient significativement associés avec le GASH, mais seulement l'ascite, le GPSH et la taille du lobe caudé étaient indépendamment significatifs en analyse multivariée. Le GASH était un facteur pronostique avec une moins bonne survie globale ($p=0,02$; Hazard ratio=1,54; intervalle de confiance 95% 1,03-2,32) et survie sans complication d'HTP ($p=0,03$, Hazard Ratio=1,54; intervalle de confiance 95% 1,02-2,34).

Conclusions: Le GASH est lié à une hypertrophie du lobe caudé. Il est associé à une cirrhose plus sévère et aggrave le pronostic des malades cirrhotiques.

I. INTRODUCTION

La ponction biopsie hépatique par voie transjugulaire (PBH-TJ) permet non seulement de prélever un fragment de parenchyme hépatique, mais aussi de recueillir des données hémodynamiques utiles à l'analyse des mécanismes et du degré de l'hypertension portale (HTP)^{1,2}. Il est établi que le gradient de pression porto-sus-hépatique (GPSH), défini par la différence de pression entre une veine sus-hépatique et la veine porte (assimilée à la pression mesurée dans une veine sus-hépatique en position bloquée), est corrélé à la gravité de la fibrose hépatique et au risque de complications de l'HTP³⁻⁸. Ainsi, l'HTP définie par un GPSH ≥ 6 mm Hg, est considérée comme cliniquement significative au-delà de 10 mm Hg pour le risque ascitique⁹ et 12 mm Hg pour le risque hémorragique^{10,11}. Dans notre expérience, un certain nombre de malades cirrhotiques présentent, en plus du GPSH, un gradient de pression entre les veines sus-hépatiques et l'oreillette droite (GASH) et/ou un gradient de pression entre la veine cave inférieure et l'oreillette droite (GAVCI) sans que la littérature ne permette d'en apprécier la fréquence ni a fortiori d'envisager d'explications particulières.

Notre étude vise à décrire la fréquence du GASH chez les patients cirrhotiques avec HTP et à tenter d'identifier un ou des paramètres qui pourraient lui être régulièrement associés apportant ainsi des éléments d'orientation physiopathologique. Ensuite, il a été recherché si la présence d'un GASH était un facteur pronostique de survie globale et de complications d'HTP.

II. MATERIELS ET METHODES

A. PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, mono-centrique, portant sur tous les malades cirrhotiques ayant eu une PBH-TJ dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Tours, entre janvier 2009 et décembre 2011, et présentant un GPSH ≥ 6 mm Hg. Les malades ayant une HTP non cirrhotique, ceux antérieurement traités par shunt porto-systémique transjugulaire intrahépatique ou par transplantation hépatique, et ceux ayant une infiltration tumorale d'origine extrahépatique ont été exclus. Le diagnostic de cirrhose était retenu sur l'examen histologique de la biopsie hépatique quand celle-ci était de taille et de qualité suffisante pour être affirmatif, sinon sur la concordance des données cliniques, biologiques et radiologiques.

Les mesures de pression ont toutes été réalisées par deux opérateurs expérimentés. Après ponction jugulaire et cathétérisme de la veine sus-hépatique droite, une biopsie était réalisée avec une aiguille de Ross de 15 G. On mesurait ensuite les pressions à l'aide d'un cathéter dédié (transjugular catheter, 9 Fr, Cook) relié à une tubulure perfusée, raccordée à un manomètre électronique étalonné avant chaque procédure. Les mesures étaient effectuées tout d'abord en situation bloquée dans la veine sus-hépatique puis plus en amont en laissant le cathéter libre dans la même veine, sous contrôle radioscopique. Cette manœuvre était reproduite à trois reprises et dans deux veines sus-hépatiques chaque fois que possible, et la moyenne des pressions en position libre était retranchée à la moyenne des pressions bloquées, définissant le GPSH. Le cathéter était ensuite retiré progressivement jusque dans l'oreillette droite puis descendu dans la veine cave inférieure entre les ostia hépatiques et rénaux. La différence de pression entre la veine sus-hépatique libre et l'oreillette droite définissant le GASH, et celle entre la veine cave inférieure et l'oreillette droite définissant le GAVCI,

Figure 1. Par analogie au GPSH, ils étaient considérés comme significatifs au delà de 5 mm Hg.

Ainsi on pouvait définir 3 profils de surgradient : 1. présence uniquement d'un GASH, 2. présence uniquement d'un GAVCI, 3. présence à la fois d'un GASH et d'un GAVCI.

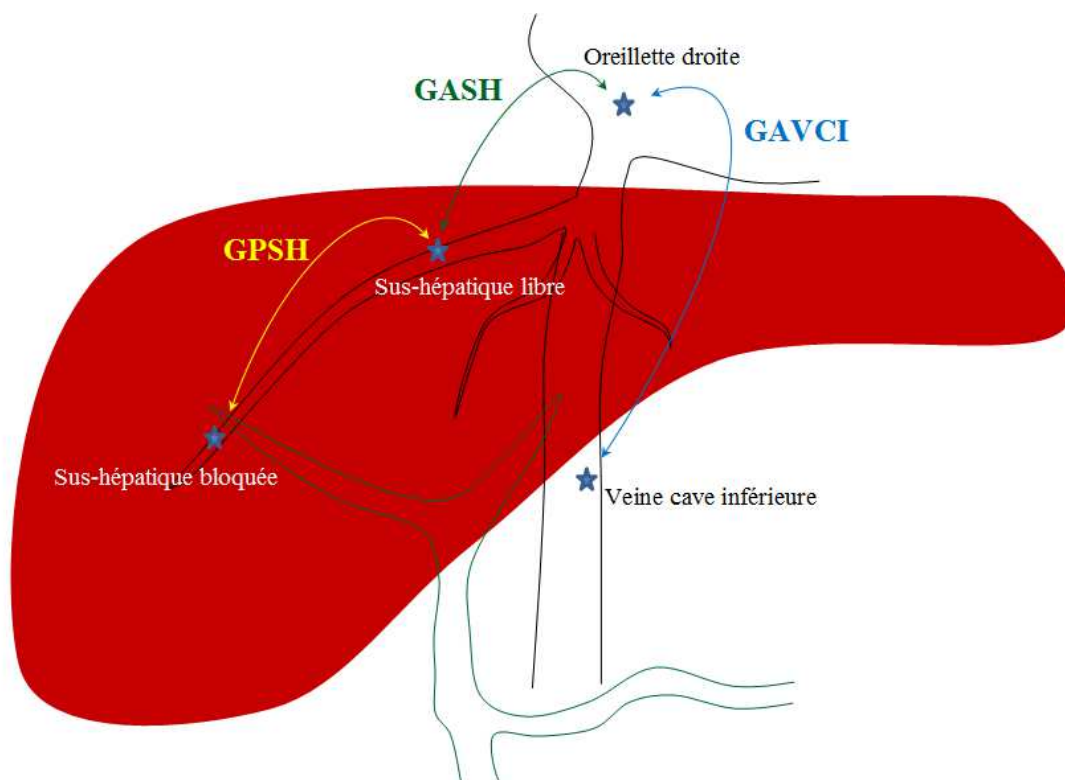
Pour notre étude, seule la présence d'un GASH était étudiée. Deux groupes de malades ont été constitués en fonction de la présence ou non d'un GASH.

Les paramètres des malades qui ont été colligés et pour lesquels nous avons recherché un lien avec la présence du GASH étaient l'âge ; le sexe ; l'étiologie de la cirrhose ; des variables biologiques relevées sur le premier bilan sanguin de l'hospitalisation (natrémie, créatininémie, albuminémie, bilirubinémie totale, taux de γ -glutamyl transpeptidase [γ GT], d'aspartate aminotransférase [ASAT], d'alanine aminotransférase [ALAT], de C-Reactive Protein [CRP], de plaquettes, taux de prothrombine (TP)) ; la présence ou non d'une ascite définie selon 3 stades : 1. absence d'ascite, 2. ascite infra-clinique uniquement mise en évidence sur un examen radiologique, 3. ascite clinique ; le taux de protéines dans l'ascite ; la sévérité de la cirrhose évaluée par le score de Child-Pugh au moment de l'admission ; la taille des varices œsophagiennes et la présence d'une gastropathie d'hypertension portale en fibroscopie ; la vitesse du flux sanguin dans le tronc porte en échographie doppler ; la taille du lobe caudé évaluée en scanner ou en imagerie par résonance magnétique (IRM) par le ratio lobe caudé/lobe hépatique droit (CL/RL) selon la méthode décrite par Harbin et al¹², s'ils étaient pratiqués dans les 6 mois avant ou après la mesure des pressions veineuses ; le degré de stéatose hépatique à l'examen histologique de la biopsie hépatique ; les paramètres hémodynamiques hépatiques (GPSH, pression dans la veine sus-hépatique en position bloquée, GASH et GAVCI).

Le suivi des patients était effectué de la date de la biopsie hépatique jusqu'au mois de juillet 2012, soit avec un recul allant de 6 à 42 mois.

La survenue d'une complication d'HTP était définie par l'apparition soit concomitante soit au cours du suivi, d'une hémorragie digestive par rupture de varices gastro-œsophagiennes ou ectopiques prouvée par une endoscopie réalisée en urgence selon les critères suivants : 1. visualisation d'un saignement variqueux actif, 2. présence d'un clou plaquettaire sur une varice, ou 3. présence de sang frais dans l'estomac avec varices gastro-œsophagiennes et en l'absence d'autre lésion du tube digestif haut ; ou d'une ascite de traitement difficile. Les complications d'hypertension portale dans un contexte de thrombose portale associée à un carcinome hépatocellulaire étaient exclues.

Figure 1. Mesure des pressions veineuses hépatiques.



B. ANALYSES STATISTIQUES

Les variables continues sont représentées par des moyennes \pm écart type et les variables catégorielles par des pourcentages. Pour évaluer les paramètres associés à la présence du GASH, les deux populations ont été comparées par un test *t* de Student pour les variables continues de distribution normale, un test non paramétrique de Kruskal-Wallis pour les variables continues de distribution non normale, un test Chi 2 pour les variables qualitatives, en appliquant un test exact de Fischer quand il était requis. Tous les paramètres étaient étudiés par une régression logistique univariée. Un $p < 0,05$ était considéré comme significatif. Ensuite une analyse multivariée était pratiquée en intégrant au modèle les variables ayant un $p < 0.1$.

La survie globale et la survie sans complication d’HTP ont été étudiées selon la méthode de Kaplan Meier et comparées à l’aide d’un test du log-rank, puis par un modèle de Cox.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l’aide du logiciel R version 2.14 (Ihaka R., Gentleman R., R: a language for data analysis and graphics, J. Comp. Graph. Statist. (1996) 5:299–314.)

III. RESULTATS

Cette étude a inclus 302 malades dont 140 avec un GASH (46%) et 162 sans GASH (54%).

Les caractéristiques des malades sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques des malades selon la présence d'un GASH

		sans GASH (n=162)	avec GASH (n=140)	<i>p</i>	<i>OR (IC 95%)</i>
Homme	n1, n2	118 (72,8%), 162	92 (65,7%), 140	0,18	0,72 (0,43-1,17)
Age (année), n2		59,0 ± 11,5, 162	55,9 ± 10,9, 140	0,02	0,97 (0,95-0,99)
Etiologie cirrhose	n2	159	139	0,88	
	Alcoolique, n1	120 (75,5%)	111 (79,8%)		-
	VHB, n1	6 (3,8%)	3 (2,2%)		0,54 (0,11-2,10)
	VHC, n1	14 (8,8%)	11 (7,9%)		0,84 (0,36-1,94)
	NASH, n1	8 (5,0%)	5 (3,6%)		0,67 (0,20-2,09)
	autres, n1	11 (6,9%)	9 (6,5%)		0,88 (0,34-2,21)
Stéatose	n2	152	139	0,02	
	<5%, n1	47 (30,9%)	29 (20,8%)		-
	5 à 33%, n1	69 (45,4%)	57 (41,0%)		0,69 (0,39-1,2)
	33 à 66%, n1	26 (17,1%)	34 (24,5%)		1,47 (0,77-2,81)
	>66%, n1	10 (6,6%)	19 (13,7%)		2,14 (0,92-5,2)
Score de Child-Pugh	n2	157	134	0,03	
	A, n1	45 (28,7%)	21 (15,7%)		-
	B, n1	47 (29,9%)	45 (33,6%)		2,05 (1,07-4,01)
	C, n1	65 (41,4%)	68 (50,7%)		2,24 (1,21-4,22)
	moyenne	8,6 ± 2,6	9,3 ± 2,3	0,02	1,13 (1,02-1,24)
Ascite	n2	154	134	<0,001	
	0, n1	68 (44,2%)	30 (22,4%)		-
	1, n1	23 (14,9%)	12 (8,9%)		1,18 (0,51-2,66)
	2, n1	63 (40,9%)	92 (68,7%)		3,31 (1,95-5,71)
Protides ascite (g/L), n2		11,3 ± 6,1, 148	14,6 ± 10,7, 130	0,03	1,05 (1,004-1,1)
Taille varices œsophagiennes, n2		1,56 ± 1,0, 134	1,42 ± 0,96, 119	0,23	0,86 (0,66-1,1)
Gastropathie HTP	n1, n2	121 (87,7%), 138	103 (86,6%), 119	0,67	0,85 (0,4-1,79)
Ratio CL/RL, n2		0,52 ± 0,2, 109	0,58 ± 0,2, 87	0,06	4,01 (0,96-17,7)
Vitesse flux portal (cm/s), n2		19,4 ± 16,0, 112	19,8 ± 11,0, 98	0,81	1 (0,98-1,32)
GPSH (mm Hg), n2		17,2 ± 5,8, 162	15,6 ± 5,9, 140	0,01	0,95 (0,91-0,99)
V. hépatique bloquée (mm Hg), n2		23,6 ± 6,4, 162	27,2 ± 7,1, 140	<0,001	1,08 (1,04-1,12)
GASH (mm Hg), n2		2,5 ± 2,0, 162	9,7 ± 3,4, 140	<0,001	non estimable
GAVCI (mm Hg), n2		3,8 ± 4,0, 151	8,0 ± 4,3, 137	<0,001	1,29 (1,21-1,39)
Variables biologiques					
	Na (mmol/L), n2	135,6 ± 5,1, 156	133,0 ± 5,5, 128	<0,0001	0,91 (0,86-0,95)
	creatinine (µmol/L), n2	92,5 ± 62,7, 157	109,1 ± 114,6, 128	0,11	1 (0,99-1,00)
	albumine (g/L), n2	29,9 ± 6,6, 154	27,7 ± 6,3, 126	0,003	0,95 (0,91-0,98)
	bilirubine totale (µmol/L), n2	91,4 ± 108,2, 156	123,8 ± 139,8, 128	0,02	1,002 (1,0002-1,004) 1,0006 (1,00008-1,001)
	γGT (UI/L), n2	319,7 ± 380,4, 157	444,4 ± 553,3, 133	0,02	1 (0,99-1,00)
	ASAT (UI/L), n2	137,7 ± 194,8, 157	181,5 ± 311,9, 133	0,14	0,99 (0,99-1,00)
	ALAT (UI/L), n2	98,8 ± 254,6, 157	78,5 ± 164,0, 133	0,42	0,99 (0,99-1,00)
	ASAT/ALAT>1, n (%), n2	139 ± 89, 157	127 ± 95, 133	0,03	2,74 (1,11-7,75)
	CRP (mg/L), n2	29,6 ± 39,5, 100	38,7 ± 33,5, 107	0,07	1 (0,99-1,01)
	plaquettes (10 ³ /mm ³), n2	136,9 ± 210,0, 154	135,8 ± 75,6, 119	0,95	1 (0,99-1,00)
	TP (%), n2	58,5 ± 42,2, 159	55,9 ± 19,3, 120	0,49	0,99 (0,99-1,00)

Les valeurs continues sont exprimées en moyenne \pm écart type. GASH : gradient auriculo-sus-hépatique ; GPSH : gradient porto sus-hépatique ; GAVCI : gradient auriculo veine cave inférieure, NASH : non alcoholic steato-hepatitis ; HTP : hypertension portale ; Ratio CL/RL : ratio lobe caudé/lobe hépatique droit ; n1 : nombre de malades présentant la caractéristique, n2 : nombre de malades pour lequel le paramètre était disponible.

La valeur moyenne du GASH était significativement plus élevée dans le groupe avec GASH à $9,7 \text{ mm Hg} \pm 3,4$ et à $2,5 \text{ mm Hg} \pm 2,0$ dans le groupe sans GASH ($p < 0,001$).

En analyse univariée, un âge jeune ($p=0,02$), un score de Child-Pugh élevé ($p=0,03$), un foie stéatosique ($p=0,02$), la présence d'une ascite ($p < 0,001$), plutôt riche en protides ($p=0,03$), une natrémie ($p < 0,0001$) et une albuminémie ($p=0,003$) basses, une bilirubinémie ($p=0,02$) et des γ GT ($p=0,02$) élevées, un GPSH faible ($p=0,01$) mais avec une pression sus-hépatique bloquée élevée ($p < 0,001$) étaient associés à un GASH. L'hypertrophie du lobe caudé était également plus marquée en cas de GASH tout en restant juste en dessous du seuil de significativité ($p=0,06$).

Par contre, il n'y avait pas de différence d'étiologie de la cirrhose ($p=0,88$) avec notamment 79,8% d'origine éthylique en cas de GASH vs. 75,5% sans GASH. Il n'y avait pas non plus de différence de taille de varice œsophagienne ($p=0,23$) ou de gastropathie d'HTP ($p=0,67$), ni de vitesse du flux portal entre les deux groupes ($p=0,81$).

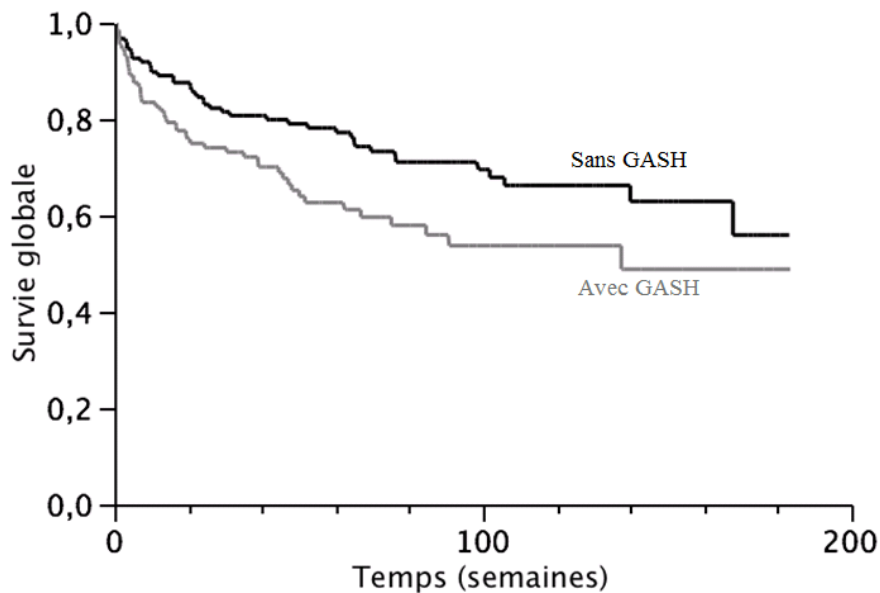
En analyse multivariée, les paramètres indépendamment associés à la présence d'un GASH étaient la présence d'ascite ($p < 0,0001$), une plus faible valeur du GPSH ($p=0,002$), et la présence d'un lobe caudé plus volumineux ($p=0,02$) (Tableau 2).

Tableau 2. Modèle multivarié expliquant la présence d'un GASH

	OR	95% CI		<i>p</i>
GPSH	0,92	0,86	0,97	0,002
Ascite				<0,0001
0	-	-	-	
1	1,97	0,72	5,35	
2	4,96	2,4	10,8	
Ratio CL/RL	5,78	1,26	28,9	0,02

GASH : gradient auriculo-sus-hépatique ; GPSH : gradient porto sus-hépatique ; CL/RL : ratio lobe caudé/lobe hépatique droit.

De plus, la présence d'un GASH ressortait comme un facteur pronostique de l'évolution naturelle de l'hépatopathie. En effet, la médiane de survie globale était de 32,1 mois dans le groupe avec GASH [IC95% 17,5-valeur manquante] et la médiane n'était pas atteinte dans le groupe sans GASH [IC95% 39,2-valeur manquante], avec une différence significative ($p=0,02$, HR=1,54 [IC95% 1,03-2,32]). Figure 2.

Figure 2. Survie globale selon la présence d'un GASH.

La médiane de survie sans complication d'HTP n'était pas atteinte dans le groupe avec GASH [IC95% 25,9-valeur manquante] et était de 39,8 mois dans le groupe sans GASH [IC95% 39,7-valeur manquante] avec une différence significative ($p=0,03$ HR=1.54 [IC95% 1,02-2,34]). Figure 3.

Figure 3. Survie sans complication d'HTP selon la présence d'un GASH.

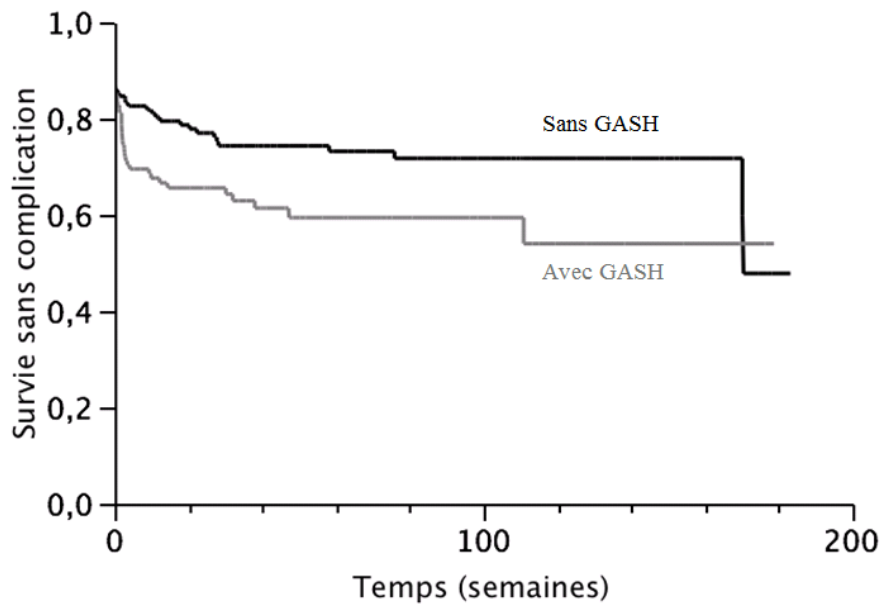
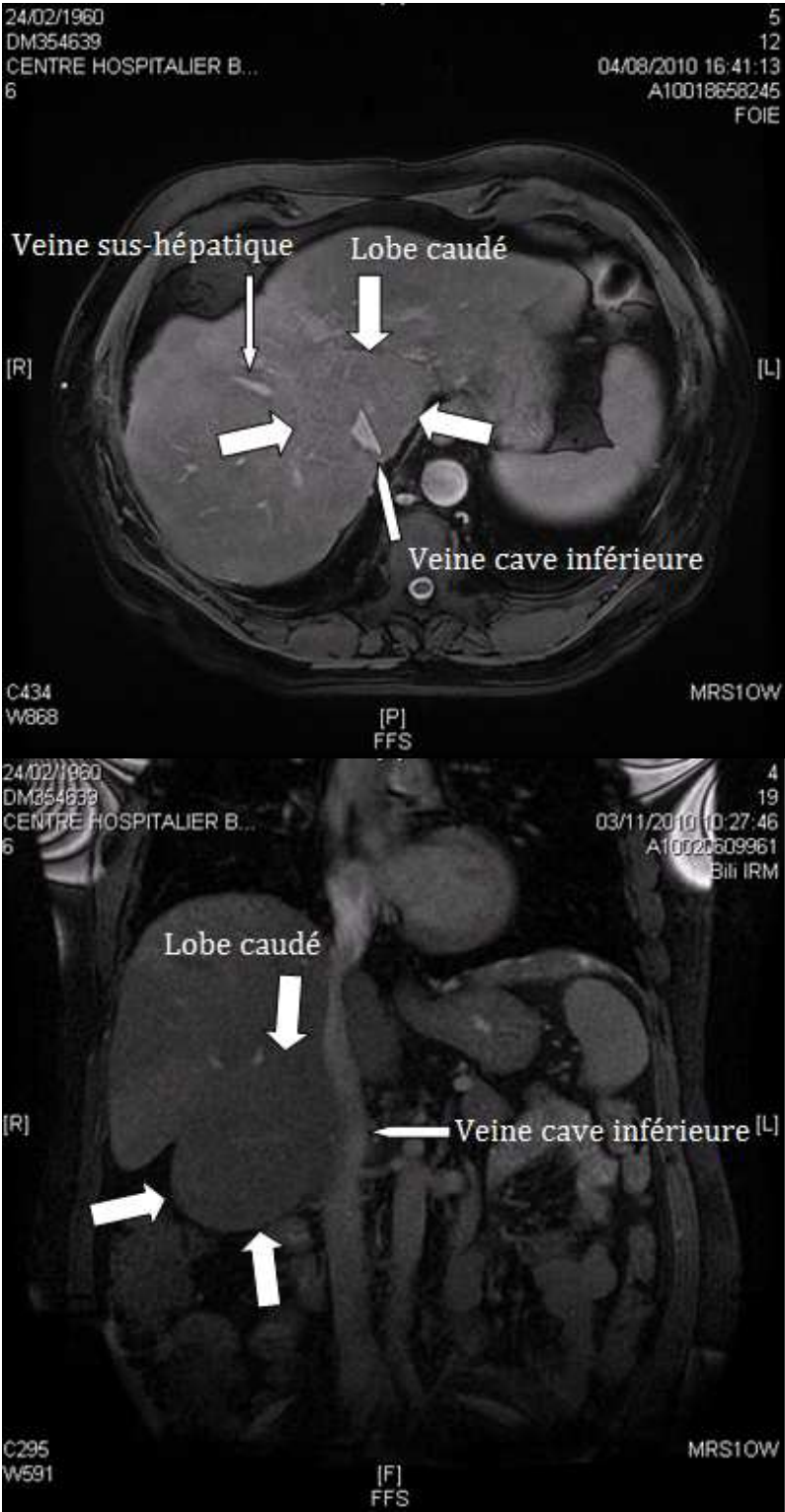


Figure 4. IRM séquence T2 Fiesta, coupe axiale et frontale passant par le lobe caudé, les veines sus-hépatiques et la veine cave inférieure.



IV. DISCUSSION :

Avec un seuil arbitrairement défini à 6 mm Hg, le GASH est une entité fréquente, retrouvée chez 46% des patients de notre cohorte.

Le GASH semble être associé à des patients plus jeunes et ayant une maladie hépatique plus grave selon le score de Child-Pugh, qui est le score clinico-biologique le plus couramment pratiqué en hépatologie de routine.

En s'additionnant au GPSH, le GASH aggrave significativement la pression portale et est plus fréquemment associé à une ascite importante. Une hyponatrémie est plus souvent retrouvée dans le groupe avec GASH possiblement du fait d'une ascite cliniquement patente et donc nécessitant un traitement diurétique ayant pour effet secondaire de favoriser cette hyponatrémie. L'hyponatrémie peut également être expliquée par la gravité en elle-même de la cirrhose.

L'hypothèse physiopathologique pourrait être celle d'une stéatose surajoutée à la fibrose, associée à une hypertrophie du lobe caudé. La position du segment un, enchâssé entre la veine cave inférieure en arrière et les veines sus-hépatiques en avant, explique qu'en cas d'hypertrophie de ce segment les vaisseaux sanguins peuvent être comprimés et créer un bloque sus-hépatique, Figure 4. La méthode utilisée pour mesurer le lobe caudé était celle du ratio lobe caudé/lobe hépatique droit ce qui signifie que lorsqu'un GASH était présent, le lobe caudé était relativement plus augmenté de volume que le reste du parenchyme hépatique. Notre travail ne permet pas d'étudier s'il y avait un taux de stéatose plus important dans ce segment hépatique par rapport au reste du foie. Un autre mécanisme pouvant expliquer cette hypertrophie du lobe caudé peut être celui d'un obstacle au retour veineux dans les veines sus-hépatiques causé par la stéatose, et responsable de son hypertrophie comme nous pouvons l'observer dans le syndrome de Budd-Chiari. Des données histologiques complémentaires

telles qu'une congestion sinusoidale et une dilatation des veines centro-lobulaires permettraient d'étayer cette hypothèse physiopathologique.

L'importance de l'ascite est très significativement associée à la présence d'un GASH. Il paraît logique que l'ascite soit la conséquence de ce sur-gradient qui aggrave la pression portale, mais nous pouvons également envisager, sans pouvoir conclure avec certitude, qu'une ascite abondante puisse elle-même être responsable de ce sur-gradient. En effet, on peut concevoir qu'une volumineuse ascite crée une hypertension globale au sein de la cavité péritonéale et également une zone de compression des veines sus-hépatiques ou de la veine cave inférieure au niveau de son passage diaphragmatique.

Le taux de protides dans l'ascite plus élevé dans le groupe avec GASH semble corroborer cette hypothèse vasculaire de gêne au retour veineux, de la même façon qu'il est constaté une ascite plus riche en protides en cas d'insuffisance cardiaque.

Le GASH ressort également comme facteur pronostique. Ainsi sa présence grève le pronostic des patients cirrhotiques, tant en survie globale qu'en survie sans complication d'hypertension portale. En effet, le risque d'hémorragie par rupture de varices gastro-œsophagiennes est d'avantage lié à la différence entre la pression absolue dans la veine porte et la pression atmosphérique qu'au GPSH en lui-même. Il est donc logique que la présence d'un sur-gradient qui vient s'ajouter au GPSH et ainsi augmenter la pression dans la veine porte soit associée à d'avantage d'ascite et d'hémorragies variqueuses. Cependant, les données concernant la survie sans complication d'HTP sont statistiquement significatives, mais un croisement des deux courbes vers 40 semaines de suivi correspondant à un grand nombre de complications d'HTP dans le groupe sans GASH fait considérer avec précaution des résultats. De plus, la biopsie hépatique et de la mesure des pressions veineuses n'étaient pas toujours réalisées au même stade de la maladie hépatique chez tous les patients. Pour la majorité d'entre eux, cette procédure était pratiquée à la première décompensation hépatique amenant à

être hospitalisé tels que l'apparition d'une ascite, d'un ictère ou d'une rupture de varice. Mais pour certains ce geste était réalisé plus tôt par exemple au début de la maladie pour confirmer le diagnostic de cirrhose ou en cas de difficulté à établir le diagnostic étiologique. Il peut donc y avoir un biais de sélection des malades.

Par ailleurs, notre étude est une étude rétrospective, mono-centrique. Certains paramètres n'étaient pas toujours renseignés pour tous les patients. Ainsi, les données de mesures du lobe caudé étaient par exemple présentes pour 87 patients (62%) dans le groupe GASH et 109 patients (67%) dans le groupe sans GASH. Des études complémentaires prospectives semblent nécessaires pour confirmer ces résultats.

Il paraît donc important d'intégrer cette nouvelle entité à la réflexion de la prise en charge de l'hypertension portale. Ainsi, il ne faut pas tenir compte uniquement du GPSH mais plutôt de la valeur de la pression portale estimée par la pression dans une veine sus-hépatique bloquée qui, elle, tient compte à la fois du GPSH et du GASH.

V. REFERENCES

1. Myers J, Taylor W. An estimation of portal venous pressure by occlusive catheterization of a hepatic venule. *J Clin Invest* 1951;30:662-3
2. Krook H. Estimation of portal venous pressure by occlusive hepatic vein catheterization. *Scand J Clin Lab Invest.* 1953;5(3):285-92.
3. Turnes J, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG, Hernandez-Guerra M, Dell'Era A, Bosch J. Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 506-512.
4. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, *et al.* Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133: 481-488.
5. Ripoll C, Banares R, Rincon D, Catalina MV, Lo IO, Salcedo M, *et al.* Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD era. *HEPATOLOGY* 2005; 42: 793-801
6. D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology* 2006; 131: 1611-1624.
7. Gonzalez M, Ripoll C, Gonzalez R, Catalina MV, *et al.* Value of the hepatic venous pressure gradient to monitor drug therapy for portal hypertension: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1116-1126

8. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology*. 2003; 37: 902-908.
9. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Makuch R, Patch D, Matloff DS, Bosch J; Portal Hypertension Collaborative Group. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007 Aug;133(2):481-8.
10. Ripoll C. Hepatic venous pressure gradient and outcomes in cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2007 Nov-Dec;41 Suppl 3:S330-5. Review.
11. Armonis A, Patch D, Burroughs A. Hepatic venous pressure measurement: an old test as a new prognostic marker in cirrhosis? *Hepatology*. 1997 Jan;25(1):245-8. Review.
12. Harbin WP, Robert NJ, Ferrucci JT Jr. Diagnosis of cirrhosis based on regional changes in hepatic morphology: a radiological and pathological analysis. *Radiology*. 1980 May;135(2):273-83.

REFERENCES

- 1 Myers J, Taylor W. An estimation of portal venous pressure by occlusive catheterization of a hepatic venule. *J Clin Invest* 1951;30:662-3.
- 2 Hellem H, Haynes FW, et al. Pulmonary capillary pressure in man. *J Clin Invest*. 1948 Jul;27(4):540.
- 3 Friedman EW, Weiner RS. Estimation of hepatic sinusoid pressure by means of venous catheters and estimation of portal pressure by hepatic vein catheterization. *Am J Physiol*. 1951 Jun;165(3):527-31.
- 4 Krook H. Estimation of portal venous pressure by occlusive hepatic vein catheterization. *Scand J Clin Lab Invest*. 1953;5(3):285-92.
- 5 Davidson CS, Gibbons TB, Faloon WW. Systemic and portal venous pressures in cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med*. 1950 Feb;35(2):181-7.
- 6 Allison P. The measurement of blood pressure in oesophageal varices. *Thorax*. 1951 Sep;6(3):325-7.
- 7 Palmer ED. Determination of venous pressure within esophageal varices. *J Am Med Assoc*. 1951 Oct 6;147(6):570-1.
- 8 Viallet A, Joly JG, Marleau D, Lavoie P. Comparison of free portal venous pressure and wedged hepatic venous pressure in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology*. 1970 Sep;59(3):372-5.
- 9 Reynolds TB, Ito S, Iwatsuki S. Measurement of portal pressure and its clinical application. *Am J Med*. 1970 Nov;49:649-57. Review.
- 10 Groszmann RJ, Glickman M, Blei AT, Storer E, Conn HO. Wedged and free hepatic venous pressure measured with a balloon catheter. *Gastroenterology*. 1979 Feb;76(2):253-8.
- 11 Bützow GH, Novak D. Clinical value of hepatic vein catheterization. Improved practicability by balloon catheter technique. *Gastrointest Radiol*. 1977 Oct 25;2(2):153-61.
- 12 Koyama K, Ito K, Asanuma Y, Sato T. Hepatic venography in portal hypertension by balloon catheter. *Tohoku J Exp Med*. 1983 Apr;139(4):349-54
- 13 Zipprich A, Winkler M, Seufferlein T, Dollinger MM. Comparison of balloon vs. straight catheter for the measurement of portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Dec;32(11-12):1351-6
- 14 Smith TP, Kim CY, Smith AD, Janas G, Miller MJ, Sopko DR, Suhocki PV. Hepatic venous pressure measurements: comparison of end-hole and balloon catheter methods. *J Vasc Interv Radiol*. 2012 Feb;23(2):219-26.e6.

- 15 Valla DC, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol.* 2000 May;32(5):865-71. Review.
- 16 Bargalló X, Gilabert R, Nicolau C, García-Pagán JC, Bosch J, Brú C. Sonography of the caudate vein: value in diagnosing Budd-Chiari syndrome. *AJR Am J Roentgenol.* 2003 Dec;181(6):1641-5.
- 17 Bargalló X, Gilabert R, Nicolau C, García-Pagán JC, Ayuso JR, Brú C. Sonography of Budd-Chiari syndrome. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 Jul;187(1):W33-41.
- 18 Cura M, Haskal Z, Lopera J. Diagnostic and interventional radiology for Budd-Chiari syndrome. *Radiographics.* 2009 May-Jun;29(3):669-81. Review.
- 19 Valla D, Benhamou JP. Obstruction of the hepatic veins or suprahepatic inferior vena cava. *Dig Dis.* 1996 Mar-Apr;14(2):99-118. Review.
- 20 Plessier A, Sibert A, Consigny Y, Hakime A, Zappa M, Denninger MH, Condat B, Farges O, Chagneau C, de Ledinghen V, Francoz C, Sauvanet A, Vilgrain V, Belghiti J, Durand F, Valla D. Aiming at minimal invasiveness as a therapeutic strategy for Budd-Chiari syndrome. *Hepatology.* 2006 Nov;44(5):1308-16.
- 21 Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Makuch R, Patch D, Matloff DS, Bosch J; Portal Hypertension Collaborative Group. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology.* 2007 Aug;133(2):481-8.
- 22 Sersté T, Bourgeois N, Lebrec D, Evrard S, Devière J, Le Moine O. Relationship between the degree of portal hypertension and the onset of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. *Acta Gastroenterol Belg.* 2006 Oct-Dec;69(4):355-60.
- 23 Glud C, Henriksen JH, Nielsen G. Prognostic indicators in alcoholic cirrhotic men. *Hepatology.* 1988 Mar-Apr;8(2):222-7.
- 24 Merkel C, Bolognesi M, Bellon S, Zuin R, Noventa F, Finucci G, Sacerdoti D, Angeli P, Gatta A. Prognostic usefulness of hepatic vein catheterization in patients with cirrhosis and esophageal varices. *Gastroenterology.* 1992 Mar;102(3):973-9.
- 25 Vinel JP, Cassigneul J, Louis A, Levade M, Pascal JP. Clinical and prognostic significance of portohepatic gradient in patients with cirrhosis. *Surg Gynecol Obstet.* 1982 Sep;155(3):347-52.
- 26 Vinel JP, Cassigneul J, Levade M, Voigt JJ, Pascal JP. Assessment of short-term prognosis after variceal bleeding in patients with alcoholic cirrhosis by early measurement of portohepatic gradient. *Hepatology.* 1986 Jan-Feb;6(1):116-7.
- 27 Merkel C, Bolognesi M, Angeli P, Noventa F, Caregaro L, Sacerdoti D, Gatta A. Prognostic indicators of survival in patients with cirrhosis and esophageal varices, without previous bleeding. *Am J Gastroenterol.* 1989 Jul;84(7):717-22.

- 28 Patch D, Armonis A, Sabin C, Christopoulou K, Greenslade L, McCormick A, Dick R, Burroughs AK. Single portal pressure measurement predicts survival in cirrhotic patients with recent bleeding. *Gut*. 1999 Feb;44(2):264-9.
- 29 Ripoll C, Bañares R, Rincón D, Catalina MV, Lo Iacono O, Salcedo M, Clemente G, Núñez O, Matilla A, Molinero LM. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD Era. *Hepatology*. 2005 Oct;42(4):793-801.
- 30 Ripoll C. Hepatic venous pressure gradient and outcomes in cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2007 Nov-Dec;41 Suppl 3:S330-5. Review.
- 31 Armonis A, Patch D, Burroughs A. Hepatic venous pressure measurement: an old test as a new prognostic marker in cirrhosis? *Hepatology*. 1997 Jan;25(1):245-8. Review.
- 32 Armonis A, Patch D, Burroughs A. Hepatic venous pressure measurement: an old test as a new prognostic marker in cirrhosis? *Hepatology*. 1997 Jan;25(1):245-8. Review.
- 33 Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl 1:S68-92. Epub 2008 Feb 12. Review.
- 34 Triantos CK, Nikolopoulou V, Burroughs AK. Review article: the therapeutic and prognostic benefit of portal pressure reduction in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Oct 15;28(8):943-52. Review.
- 35 Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmerón JM, García-Pagán JC, Rodés J, Bosch J. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology*. 1999 Sep;117(3):626-31.
- 36 Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Makuch R, Patch D, Matloff DS; Portal Hypertension Collaborative Group. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol*. 2009 May;50(5):923-8. Epub 2009 Mar 5.
- 37 Kim MY, Baik SK, Yea CJ, Lee IY, Kim HJ, Park KW, Kim HK, Suk KT, Kim JW, Kim HS, Kwon SO, Cha SH, Kim YJ, Koh SB, Chang SJ. Hepatic venous pressure gradient can predict the development of hepatocellular carcinoma and hyponatremia in decompensated alcoholic cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Nov;21(11):1241-6.
- 38 Blasco A, Forns X, Carrión JA, García-Pagán JC, Gilabert R, Rimola A, Miquel R, Bruguera M, García-Valdecasas JC, Bosch J, Navasa M. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology*. 2006 Mar;43(3):492-9.
- 39 Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, Alberts J, Rodes J, Fischer R, Bermann M, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial

of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1990 Nov;99(5):1401-7.

40 Sacerdoti D, Merkel C, Gatta A. Importance of the 1-month-effect of nadolol on portal pressure in predicting failure of prevention of rebleeding in cirrhosis. *J Hepatol*. 1991 Jan;12(1):124-5.

41 Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Gao H, Makuch R; Portal Hypertension Collaborative Group. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005 Nov 24;353(21):2254-61.

42 Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, Luca A, Terés J, Escorsell A, Rodés J. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet*. 1995 Oct 21;346(8982):1056-9.

43 D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology*. 2006 Nov;131(5):1611-24. Review.

44 Albillos A, Bañares R, González M, Ripoll C, Gonzalez R, Catalina MV, Molinero LM. Value of the hepatic venous pressure gradient to monitor drug therapy for portal hypertension: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2007 May;102(5):1116-26. Epub 2007 Mar 27.

45 Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Bellini B, Bighin R, Gatta A. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology*. 2000 Nov;32(5):930-4.

46 Villanueva C, Miñana J, Ortiz J, Gallego A, Soriano G, Torras X, Sáinz S, Boadas J, Cussó X, Guarner C, Balanzó J. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med*. 2001 Aug 30;345(9):647-55.

47 Turnes J, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG, Hernandez-Guerra M, Dell'Era A, Bosch J. Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2006 Mar;101(3):506-12.

48 Villanueva C, Aracil C, Colomo A, Hernández-Gea V, López-Balaguer JM, Alvarez-Urturi C, Torras X, Balanzó J, Guarner C. Acute hemodynamic response to beta-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Gastroenterology*. 2009 Jul;137(1):119-28.

49 La Mura V, Abraldes JG, Raffa S, Retto O, Berzigotti A, García-Pagán JC, Bosch J. Prognostic value of acute hemodynamic response to i.v. propranolol in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol*. 2009 Aug;51(2):279-87.

- 50 Merkel C, Sacerdoti D, Bolognesi M, Bombonato G, Gatta A. Doppler sonography and hepatic vein catheterization in portal hypertension: assessment of agreement in evaluating severity and response to treatment. *J Hepatol.* 1998 Apr;28(4):622-30.
- 51 Sacerdoti D, Gaiani S, Buonamico P, Merkel C, Zoli M, Bolondi L, Sabbà C. Interobserver and interequipment variability of hepatic, splenic, and renal arterial Doppler resistance indices in normal subjects and patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1997 Dec;27(6):986-92.
- 52 Villanueva C, López-Balaguer JM, Aracil C, Kolle L, González B, Miñana J, Soriano G, Guarner C, Balanzó J. Maintenance of hemodynamic response to treatment for portal hypertension and influence on complications of cirrhosis. *J Hepatol.* 2004 May;40(5):757-65.
- 53 Merkel C, Bolognesi M, Berzigotti A, Amodio P, Cavasin L, Casarotto IM, Zoli M, Gatta A. Clinical significance of worsening portal hypertension during long-term medical treatment in patients with cirrhosis who had been classified as early good-responders on haemodynamic criteria. *J Hepatol.* 2010 Jan;52(1):45-53.
- 54 Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, Visa J, Bru C, Rodés J. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology.* 1996 Oct;111(4):1018-22.
- 55 Kanematsu T, Furui J, Yanaga K, Okudaira S, Kamohara Y, Eguchi S. Measurement of portal venous pressure is useful for selecting the optimal type of resection in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2005 Nov-Dec;52(66):1828-31.
- 56 Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology.* 1999 Dec;30(6):1434-40.
- 57 Boleslawski E, Petrovai G, Truant S, Dharancy S, Duhamel A, Salleron J, Deltenre P, Lebuffe G, Mathurin P, Pruvot FR. Hepatic venous pressure gradient in the assessment of portal hypertension before liver resection in patients with cirrhosis. *Br J Surg.* 2012 Jun;99(6):855-63.
- 58 Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jiménez E, Marrero JM, Buceta E, Sánchez J, Castellot A, Peñate M, Cruz A, Peña E. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology.* 2004 Oct;40(4):793-801.
- 59 Rössle M, Siegerstetter V, Olschewski M, Ochs A, Berger E, Haag K. How much reduction in portal pressure is necessary to prevent variceal rebleeding? A longitudinal study in 225 patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Am J Gastroenterol.* 2001 Dec;96(12):3379-83.
- 60 Boyer TD, Haskal ZJ. American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guidelines: the role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation in the management of portal hypertension. *J Vasc Interv Radiol.* 2005 May;16(5):615-29.

- 61 Boyer TD, Haskal ZJ; American Association for the Study of Liver Diseases. The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension: update 2009. *Hepatology*. 2010 Jan;51(1):306.
- 62 Thalheimer U, Leandro G, Samonakis DN, Triantos CK, Patch D, Burroughs AK. Assessment of the agreement between wedge hepatic vein pressure and portal vein pressure in cirrhotic patients. *Dig Liver Dis*. 2005 Aug;37(8):601-8. Review.
- 63 Perelló A, Escorsell A, Bru C, Gilabert R, Moitinho E, García-Pagán JC, Bosch J. Wedged hepatic venous pressure adequately reflects portal pressure in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology*. 1999 Dec;30(6):1393-7.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.