



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



MISE AU POINT

Physiopathologie de la cirrhose et de ses complications

Pathophysiology of cirrhosis and its complications

A. Sawadogo^{a,b}, N. Dib^{a,b}, P. Calès^{a,b,*}

^a Service d'hépatogastroentérologie, CHU d'Angers, 49933 Angers cedex 09, France

^b Laboratoire HIFIH, UPRES 3859, IFR 132, Faculté de médecine d'Angers, 49933 Angers cedex 09, France

Disponible sur Internet le 29 septembre 2007

MOTS CLÉS

Fibrose hépatique ;
Cirrhose ;
Hypertension
portale ;
Syndrome
hépatorénal

KEYWORDS

Hepatic fibrosis;
Cirrhosis;
Portal hypertension;
Hepatorenal
syndrome

Résumé La cirrhose est le stade majeur du développement de la fibrose hépatique induite par la plupart des maladies chroniques du foie. Les complications de la cirrhose sont potentiellement graves: hypertension portale (HTP) avec hémorragie par rupture de varices œsogastriques, infections du liquide d'ascite, syndrome hépatorénal, carcinome hépatocellulaire. Le but de cet article est de faire le point sur les mécanismes physiopathologiques sous-tendant le développement de la cirrhose et de l'HTP.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Cirrhosis is a major complication of the development of hepatic fibrosis that results from chronic hepatic diseases. The complications of cirrhosis are potentially serious: portal hypertension (PHT) with œsogastric variceal bleeding, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome, hepatocellular carcinoma. The aim of this article is to issue the physiopathological mechanisms that underlie the development of cirrhosis and PHT.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

La cirrhose est le stade majeur du développement de la fibrose hépatique induite par la plupart des maladies chroniques du foie. Elle est définie par l'existence d'un trouble architectural diffus du parenchyme hépatique caractérisé par l'existence d'une fibrose entourant des nodules hépatocytaires dits de régénération [1]. Les complications de la cirrhose sont potentiellement graves: hypertension portale (HTP), à l'origine d'hémorragie par rupture de varices œsogastriques et d'encéphalopathie hépatique, infections du liquide d'ascite, syndrome hépatorénal et carcinome hépa-

Abbreviations: HTP, hypertension portale ; NO, monoxyde d'azote ; VO, varices œsophagiennes ; VG, varices gastriques ; GPH, gradient de pression hépatique ; MEC, matrice extracellulaire ; BMI, *body mass index* ; CEF, cellules étoilées du foie ; NAFLD, *non-alcoholic fatty liver disease* ; MMP, métalloprotéinases ; TIMP, *tissue inhibitor of metalloproteinases*.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : paul.cales@univ-angers.fr (P. Calès).

tocellulaire. Le but de cet article est de faire le point sur les mécanismes physiopathologiques sous-tendant le développement de la cirrhose et de l'HTP. Les autres complications (ascite, infection et encéphalopathie hépatique) sont abordées dans d'autres articles de ce numéro.

De la fibrose hépatique à la cirrhose

Étiologie, histoire naturelle et facteurs de risque

La fibrose hépatique peut accompagner toutes les hépatopathies chroniques caractérisées par une agression hépatobiliaire et/ou une inflammation. Les principales causes en France sont l'intoxication alcoolique, les hépatites virales chroniques B et C, les *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) ou stéatopathies non alcooliques et l'hémochromatose génétique. Les autres causes sont plus rares : hépatopathies auto-immunes, hépatopathies métaboliques dont la maladie de Wilson et les hépatopathies médicamenteuses (exemple : méthotrexate) ...

La progression de la fibrose hépatique chez un individu est difficile à évaluer avec certitude. Néanmoins, il s'agit d'un processus chronique évolutif ; chez la majorité des patients, la progression vers la cirrhose intervient dans un délai de 15–20 ans [2]. La sévérité de l'inflammation et de l'agression hépatique est habituellement corrélée au taux de progression de la fibrose [3]. Par ailleurs, il existe un effet synergique de cofacteurs d'agression hépatique, cela est surtout démontré dans le cadre d'excès d'alcool ou de NAFLD au cours des hépatites virales C.

Au cours des hépatopathies alcooliques, le facteur prédominant dans la progression de la fibrose hépatique est la poursuite de la consommation d'alcool. S'y ajoutent également d'autres facteurs de risque tels une hyperglycémie et une augmentation du *body mass index* (BMI) [4]. Au cours des hépatites virales C, les facteurs de risque de progression de la fibrose hépatique sont les suivants :

- un âge plus élevé au moment de la contamination ;
- une consommation concomitante excessive d'alcool ou une co-infection virale B ;
- le sexe masculin ;
- une augmentation du BMI associée à une stéatose ;
- une co-infection VIH ou une immunosuppression ; et
- une surcharge en fer [1].

Les facteurs de risque de progression de la fibrose hépatique sont, en revanche, mal définis au cours des hépatites virales B [1]. Les facteurs de risque les plus importants associés à la sévérité des NAFLD sont l'hyperglycémie, le diabète de type 2, un syndrome métabolique, l'obésité viscérale et l'âge [5].

Physiopathologie de la fibrose hépatique

Matrice extracellulaire

L'agression chronique du foie provoque une destruction de cellules hépatiques et une augmentation des constituants de la matrice extracellulaire (MEC). La fibrose hépatique est une réponse « de cicatrisation » excessive à cette agression. Elle résulte de l'accumulation de constituants nouveaux de

la MEC due à un déséquilibre entre la synthèse, le dépôt et la dégradation de ses constituants.

La MEC est le tissu d'échafaudage du foie normal et du foie fibrotique. Elle provient de l'assemblage de macromolécules appartenant à plusieurs familles : les collagènes (les collagènes I et III constituent 80% du collagène total), les glycoprotéines (fibronectine, laminine), l'élastine, les protéoglycanes et les glycosaminoglycanes (acide hyaluronique). La MEC est impliquée dans différents mécanismes : communication intercellulaire, adhésion des cellules, leur migration, leur différenciation, leur croissance et la régulation de leur gènes.

Dans le foie normal, la MEC est surtout limitée à la capsule, autour des gros vaisseaux et dans les espaces portes. Il y existe un équilibre entre la fibrogenèse et la fibrolyse. Au cours des hépatopathies chroniques, sous l'effet des agressions, la fibrogenèse dépasse la fibrolyse ce qui conduit à une fibrose pathologique avec des modifications significatives quantitatives et qualitatives qui surviennent dans la MEC, responsables d'une désorganisation de l'architecture hépatique à la fois sur le plan anatomique et fonctionnel. Le stade le plus avancé de la fibrose hépatique est la cirrhose. Au cours des hépatopathies virales et biliaires, la fibrose hépatique est à point de départ portal, tandis qu'elle est centrolobulaire au cours des hépatopathies alcooliques [2].

Le remodelage de la MEC est régulé par une famille d'enzymes, les métalloprotéinases (MMP) et leurs inhibiteurs *tissue inhibitor of metalloproteinases* (TIMP). Les métalloprotéinases ont pour rôle la dégradation de la MEC. Au cours des hépatopathies chroniques chez l'homme, il existe une diminution de synthèse d'une famille de métalloprotéinases, les collagénases, par les cellules étoilées du foie (CEF) ainsi qu'un défaut de leur activation. S'y associe une inhibition de leur activité par les TIMP. Il en résulte une diminution de la dégradation du collagène interstitiel.

Les cellules étoilées du foie

Les CEF jouent un rôle majeur dans la fibrogenèse hépatique. Le rôle physiologique des CEF est de stocker la vitamine A. Elles sont situées dans l'espace de Disse entre les principales cellules hépatiques, les hépatocytes et les cellules endothéliales du sinusoiide hépatique qui n'est pas un véritable capillaire puisqu'il est dépourvu de membrane basale. La fibrogenèse hépatique est un processus dynamique. L'étape initiale est l'activation des CEF attribuée à des médiateurs solubles et à des modifications de la MEC. En premier, les lésions hépatocytaires et biliaires permettraient une libération de médiateurs qui vont activer les CEF et induire leur prolifération et leur transformation en myofibroblastes contractiles [1]. Une fois activées, les CEF prolifèrent et produisent du collagène fibrillaire caractéristique de la fibrose et de la cirrhose [2]. La phase « d'initiation » englobe les changements rapides dans l'expression génique et phénotypique qui rendent les cellules répondeuses aux cytokines et différents stimuli locaux [1]. La phase suivante est nommée « perpétuation » et englobe les événements résultant d'une stimulation autochrone et paracrine, qui amplifient l'activation phénotypique par une augmentation de l'expression de facteurs de croissance et de la réponse à ces facteurs [1].

Conséquences physiopathologiques de la fibrose hépatique

Les sinusoides jouent un rôle important dans les échanges entre le sang et les hépatocytes. La fibrose péri-sinusoïdale va avoir un rôle important en capillarisant le sinusoiide hépatique. En effet, la fibrogenèse, processus initiateur de la cirrhose, conduit, en outre, à une accumulation excessive de MEC dans le parenchyme hépatique, à une distorsion architecturale et à la formation de nodules de régénération [6]. S'y associent des modifications phénotypiques des cellules endothéliales qui perdent leur fenestration entraînant : une rigidification des sinusoides [7] et un dépôt de collagène dans l'espace de Disse [8]. L'ensemble de ces modifications anatomiques entraîne une augmentation des résistances intrahépatiques par le biais, principalement, d'un phénomène compressif. Ainsi, le développement excessif de la fibrose a pour conséquences (1) une diminution de la perméabilité sinusoidale, (2) une diminution de la perfusion hépatocytaire due au développement d'une circulation collatérale et (3) une HTP par augmentation des résistances intrahépatiques.

Physiopathologie de l'hypertension portale et de ses complications

L'hypertension portale

L'HTP est l'une des principales complications de la cirrhose. Elle est définie par une augmentation de la pression dans le système porte. Elle est estimée indirectement par un gradient de pression portocave ou hépatique (GPH) supérieur à 5 mmHg [9]. Au cours de la cirrhose, l'HTP résulte de la combinaison d'une augmentation des résistances intrahépatiques et du débit sanguin portal.

L'augmentation des résistances intrahépatiques résulte, d'une part, d'une cause mécanique et, d'autre part, de phénomènes vasoactifs responsables d'une vasoconstriction. La composante mécanique est secondaire aux modifications anatomiques et architecturales du foie.

Par ailleurs, au cours de la cirrhose, il existe un déficit intrahépatique en monoxyde d'azote (NO), une substance vasodilatatrice [10,11] et une augmentation de la synthèse d'endothéline-1, un peptide vasoconstricteur [12]. Il en résulte un déséquilibre entre les substances vasodilatatrices et vasoconstrictrices avec pour conséquence une vasoconstriction secondaire contribuant à majorer les résistances intrahépatiques et ainsi la pression portale.

De plus, l'HTP est caractérisée par une hypercinésie circulatoire associée à une vasodilatation artérielle splanchnique et systémique, en partie liée à une production excessive de NO, une augmentation de l'index cardiaque et une diminution des résistances vasculaires systémiques [13] qui entretiennent et aggravent l'HTP en augmentant le débit sanguin portal.

Varices œsogastriques

L'augmentation du GPH conduit à la formation de veines collatérales portosystémiques qui se fait habituellement dans quatre territoires vasculaires à travers :

- l'estomac et l'œsophage vers la veine azygos, puis la veine cave inférieure à l'origine des varices œsogastriques ;
- le rectum par la veine mésentérique inférieure ;
- l'ombilic par la reperméabilisation de la veine ombilicale ;
- l'estomac, puis la rate vers la veine cave inférieure.

Les varices œsocardiales sont généralement alimentées par la veine gastrique gauche. Les varices gastriques (VG) fundiques, généralement alimentées par les vaisseaux courts gastriques et la veine gastrique postérieure, sont fréquemment associées à un volumineux shunt spléno-gastro-rénal. Les varices œsophagiennes (VO) sont essentiellement drainées par la veine azygos. Le débit sanguin azygos est corrélé à la gravité de l'HTP (normal : 60 ml/min, cirrhose : environ 600 ml/min). Les varices œsogastriques sont les collatérales les plus importantes cliniquement en raison du haut risque hémorragique. D'autres varices, dites ectopiques, peuvent également se développer sur l'ensemble du tractus digestif. Elles ont une prévalence faible de 1 à 3% [14]. Les varices rectales en sont les plus fréquemment rapportées (3,6 à 90%) [15,16]. Leur rupture est rare, mais peut être sévère [17,18].

Tous les facteurs qui aggravent l'HTP peuvent augmenter le risque d'hémorragie par rupture de varices : aggravation de l'hépatopathie [19], repas [20,21], intoxication alcoolique [22], rythmes circadiens voire saisonnier [23], exercice physique [24], augmentation de la pression intra-abdominale [25] et surtout les infections bactériennes [26]. L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens pourraient augmenter le risque hémorragique, mais cela reste à confirmer [27,28].

Varices œsophagiennes

Les VO sont présentes chez environ 55% des patients au moment du diagnostic initial de cirrhose [29]. Au cours de l'évolution, l'incidence de nouvelles VO est d'environ 5% par an et la croissance des varices survient avec un taux de 5 à 12% par an [29]. La sévérité de l'atteinte de la fonction hépatique, basée sur le score de Child-Pugh, semble être prédictive de la croissance des varices [30]. Une augmentation du GPH au-delà de 10 mmHg est nécessaire au développement des VO [31]. Plusieurs études ont suggéré que le risque hémorragique par rupture de varices est absent quand le GPH est inférieur à 12 mmHg [32,33]. Au-delà de ce seuil, une hémorragie peut survenir, mais il n'existe pas de corrélation entre la valeur du GPH et le risque de survenue de l'hémorragie.

Les principaux facteurs prédictifs associés aux hémorragies variqueuses sont la taille des varices, la présence de signes rouges à leur surface et le score de Child-Pugh [34]. La mortalité actuelle des hémorragies variqueuses est encore d'environ 15% à six semaines (contre 50% dans les années 1970) malgré les avancées thérapeutiques [35] ; et 5 à 8% des patients décèdent dans un délai de 48 heures par hémorragie non contrôlée [36]. Les principaux facteurs prédictifs d'échec du contrôle de l'hémorragie sont la dysfonction hépatique, l'hémorragie active à l'endoscopie [37], l'infection bactérienne [38] et un GPH supérieur à 20 mmHg mesuré précocement après l'admission [39]. L'incidence naturelle de la récurrence hémor-

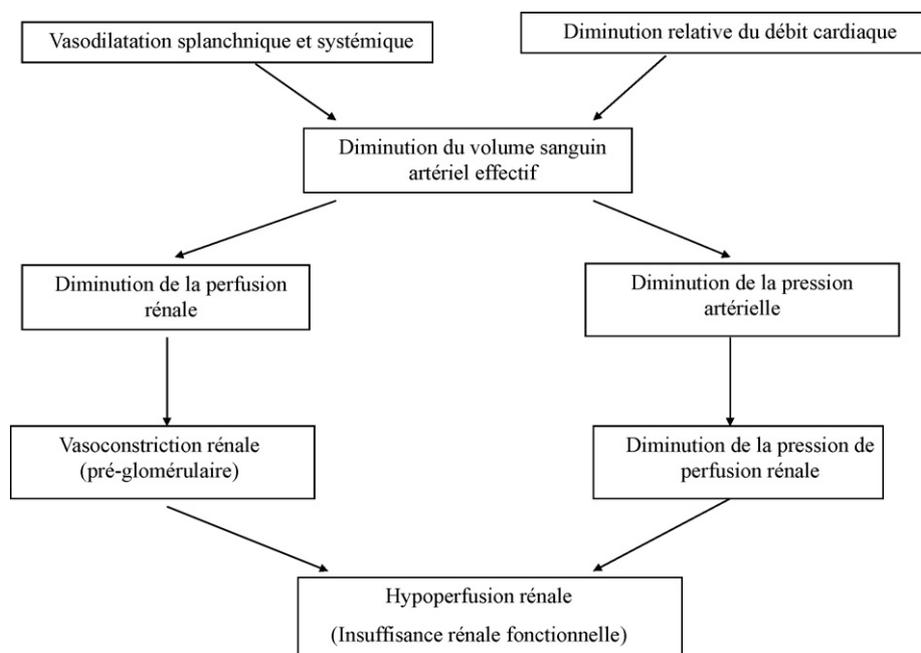


Figure 1 Physiologie du syndrome hépatorénal.

La vasodilatation splanchnique et systémique et la diminution relative du débit cardiaque sont à l'origine d'une hypovolémie relative avec une diminution du volume sanguin « effectif ». Il en résulte une diminution de la perfusion rénale et de la pression artérielle moyenne responsables d'une diminution de la perfusion rénale avec une insuffisance rénale fonctionnelle définissant le syndrome hépatorénal (SHR).

ragique à six semaines est de 30 à 40% [36]. Les facteurs prédictifs d'une récurrence hémorragique sont la rupture des VG, une hémorragie active à l'endoscopie d'urgence, une albuminémie basse, une insuffisance rénale et un GPH supérieur à 20 mmHg [36]. Les facteurs pronostiques de la mortalité à six semaines sont la récurrence hémorragique précoce, l'hyperbilirubinémie, l'encéphalopathie hépatique, un intervalle court à l'admission, le log de l'urémie [37] et l'insuffisance rénale [40]. Les scores spécifiques de Child-Pugh ou de *Mayo end stage liver disease* (MELD) ainsi que le score SOFA sont prédictifs de la mortalité globale [35].

Varices gastriques

L'histoire naturelle des VG est moins bien connue. Peu d'études prospectives ont été publiées et l'utilisation de différentes classifications endoscopiques gêne la synthèse des données. La prévalence des VG est généralement estimée à 10 à 20% des malades avec HTP intrahépatique [41]. Classiquement, il est admis que les VG saignent moins souvent que les VO, mais que leur rupture est plus sévère en terme de pronostic vital, besoins transfusionnels et risque de récurrence hémorragique, notamment pour les varices fundiques. Les hémorragies par VG ont une incidence de 3 à 30% et représentent environ 10% de l'ensemble des hémorragies digestives hautes de l'HTP. Les facteurs influençant l'apparition des varices œsogastriques et leur rupture sont mal connus. Le degré d'HTP responsable d'une rupture de VG serait moindre que celui observé lors d'une rupture de VO (12 mmHg) [42]. Certains auteurs ont évoqué le rôle favorisant de l'éradication des VO dans leur survenue (apparition de VG secondaires) avec une fréquence de 10% à deux

ans [41]. Le risque hémorragique de ces varices secondaires serait moindre que celui des varices primaires.

Ascite et syndrome hépatorénal

L'ascite est une des complications fréquentes qui révèle souvent la cirrhose. Deux conditions sont nécessaires à son installation : l'HTP et l'insuffisance hépatocellulaire. À un stade avancé de la cirrhose, la vasodilatation splanchnique due à l'HTP est prononcée et mène à un dysfonctionnement de la circulation sanguine systémique et splanchnique (Fig. 1) [43]. La vasodilatation splanchnique et systémique et la diminution relative du débit cardiaque sont à l'origine d'une hypovolémie relative avec une diminution du volume sanguin « effectif ». Il en résulte une diminution de la vasoconstriction rénale et de la pression artérielle moyenne. En vue de maintenir la pression artérielle, des facteurs homéostatiques et antinatriurétiques sont activés et résultent en une rétention hydrosodée [44].

Par ailleurs, l'association de l'HTP et de la vasodilatation artérielle splanchnique altère la microcirculation splanchnique et la perméabilité intestinale, facilitant ainsi la fuite de liquide dans la cavité intra-abdominale [44].

Au fur et à mesure que la maladie progresse, la capacité rénale à excréter le sodium et l'eau libre est altérée avec une rétention sodée et le développement d'une ascite quand l'excrétion rénale de sodium est inférieure à l'apport de sodium [44]. La diminution de l'excrétion d'eau libre est à l'origine d'une hyponatrémie de dilution et éventuellement d'une altération de la perfusion rénale avec diminution du débit sanguin rénal par vasoconstriction intense menant au syndrome hépatorénal (SHR) [44].

Références

- [1] Friedman SL. Liver fibrosis – from bench to bedside. *J Hepatol* 2003;38(Suppl 1):S38–53.
- [2] Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005;115:209–18.
- [3] Poynard T, Bedossa P, Opolon P, The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSVIRC groups. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349:825–32.
- [4] Raynard B, Balian A, Fallik D, Capron F, Bedossa P, Chaput JC, et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology* 2002;35:635–8.
- [5] Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43:S99–112.
- [6] Shibayama Y, Nakata K. Localization of increased hepatic vascular resistance in liver cirrhosis. *Hepatology* 1985;5:643–8.
- [7] Rockey DC, Housset CN, Friedman SL. Activation-dependent contractility of rat hepatic lipocytes in culture and in vivo. *J Clin Invest* 1993;92:1795–804.
- [8] Orrego H, Medline A, Blendis LM, Rankin JG, Kraden DA. Collagenisation of the Disse space in alcoholic liver disease. *Gut* 1979;20:673–9.
- [9] de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000;33:846–52.
- [10] Gupta TK, Toruner M, Chung MK, Groszmann RJ. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology* 1998;28:926–31.
- [11] Shah V, Toruner M, Haddad F, Cadelina G, Papapetropoulos A, Choo K, et al. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 1999;117:1222–8.
- [12] Pinzani M, Milani S, De Franco R, Grappone C, Caligiuri A, Gentilini A, et al. Endothelin 1 is overexpressed in human cirrhotic liver and exerts multiple effects on activated hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 1996;110:534–48.
- [13] Menon KV, Kamath PS. Regional and systemic hemodynamic disturbances in cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2001;5:617–27.
- [14] Oberti F. Prevention and treatment of bleeding from gastric or ectopic varices or congestive gastropathy. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28. Spec No. 2: B53-72.
- [15] Katz JA, Rubin RA, Cope C, Holland G, Brass CA. Recurrent bleeding from anorectal varices: successful treatment with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1104–7.
- [16] Shiraki M, Takagi S, Sugiyama K, Iwasaki T, Aihara H, Takahashi S, et al. Rupture of rectal varices treated with endoscopic variceal ligation. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2004;14:295–9.
- [17] Batoon SB, Zoneraich S. Misdiagnosed anorectal varices resulting in a fatal event. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3076–7.
- [18] Waxman JS, Tarkin N, Dave P, Waxman M. Fatal hemorrhage from rectal varices. Report of two cases. *Dis Colon Rectum* 1984;27:749–50.
- [19] Dell'era A, Bosch J. Review article: the relevance of portal pressure and other risk factors in acute gastro-oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(Suppl 3): 8–15, discussion 16-7.
- [20] Lee SS, Hadengue A, Moreau R, Sayegh R, Hillon P, Lebrec D. Postprandial hemodynamic responses in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:647–51.
- [21] McCormick PA, Dick R, Graffeo M, Wagstaff D, Madden A, McIntyre N, et al. The effect of non-protein liquid meals on the hepatic venous pressure gradient in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1990;11:221–5.
- [22] Luca A, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Feu F, Caballeria J, Groszmann RJ, et al. Effects of ethanol consumption on hepatic hemodynamics in patients with alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;112:1284–9.
- [23] Garcia-Pagan JC, Feu F, Castells A, Luca A, Hermida RC, Rivera F, et al. Circadian variations of portal pressure and variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:595–601.
- [24] Garcia-Pagan JC, Santos C, Barbera JA, Luca A, Roca J, Rodriguez-Roisin R, et al. Physical exercise increases portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 1996;111:1300–6.
- [25] Luca A, Cirera I, Garcia-Pagan JC, Feu F, Pizcueta P, Bosch J, et al. Hemodynamic effects of acute changes in intra-abdominal pressure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;104:222–7.
- [26] Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut* 2005;54:556–63.
- [27] De Ledinghen V, Heresbach D, Fourdan O, Bernard P, Liebaert-Bories MP, Nousbaum JB, et al. Anti-inflammatory drugs and variceal bleeding: a case-control study. *Gut* 1999;44: 270–3.
- [28] de Ledinghen V, Mannant PR, Foucher J, Perault MC, Barrioz T, Ingrand P, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and variceal bleeding: a case-control study. *J Hepatol* 1996;24:570–3.
- [29] D'Amico G. Esophageal varices: from appearance to rupture; natural history and prognostic indicators. In: Groszmann RJ, Bosh J, editors. *Portal hypertension in the 21st century*. Dordrecht: Kluwer; 2004. p. 147–54.
- [30] Calès P, Desmorat H, Vinel JP, Caucanas JP, Ravaud A, Gerin P, et al. Incidence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: application to prophylaxis of first bleeding. *Gut* 1990;31:1298–302.
- [31] Bosch J, Mastai R, Kravetz D, Navasa M, Rodes J. Hemodynamic evaluation of the patient with portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1986;6:309–17.
- [32] Escorsell A, Bordas JM, Castaneda B, Llach J, Garcia-Pagan JC, Rodes J, et al. Predictive value of the variceal pressure response to continued pharmacological therapy in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology* 2000;31: 1061–7.
- [33] Vorobioff J, Groszmann RJ, Picabea E, Gamen M, Villavicencio R, Bordato J, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10-year prospective study. *Gastroenterology* 1996;111:701–9.
- [34] Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. The North Italian Endoscopic Club for the study and treatment of esophageal varices. *N Engl J Med* 1988; 319:983–9.
- [35] de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167–76.
- [36] de Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2001;5: 645–63.
- [37] Ben-Ari Z, Cardin F, McCormick AP, Wannamethee G, Burroughs AK. A predictive model for failure to control bleeding during acute variceal haemorrhage. *J Hepatol* 1999;31:443–50.
- [38] Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998;27:1207–12.

- [39] Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmeron JM, Garcia-Pagan JC, Rodes J, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1999;117:626–31.
- [40] Cardenas A, Gines P, Uriz J, Bessa X, Salmeron JM, Mas A, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology* 2001;34:671–6.
- [41] Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992;16:1343–9.
- [42] Chao Y, Lin HC, Lee FY, Wang SS, Tsai YT, Hsia HC, et al. Hepatic hemodynamic features in patients with esophageal or gastric varices. *J Hepatol* 1993;19:85–9.
- [43] Moreau R, Lebrec D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. *Hepatology* 2006;43:385–94.
- [44] Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 2003;38(Suppl 1):S69–89.