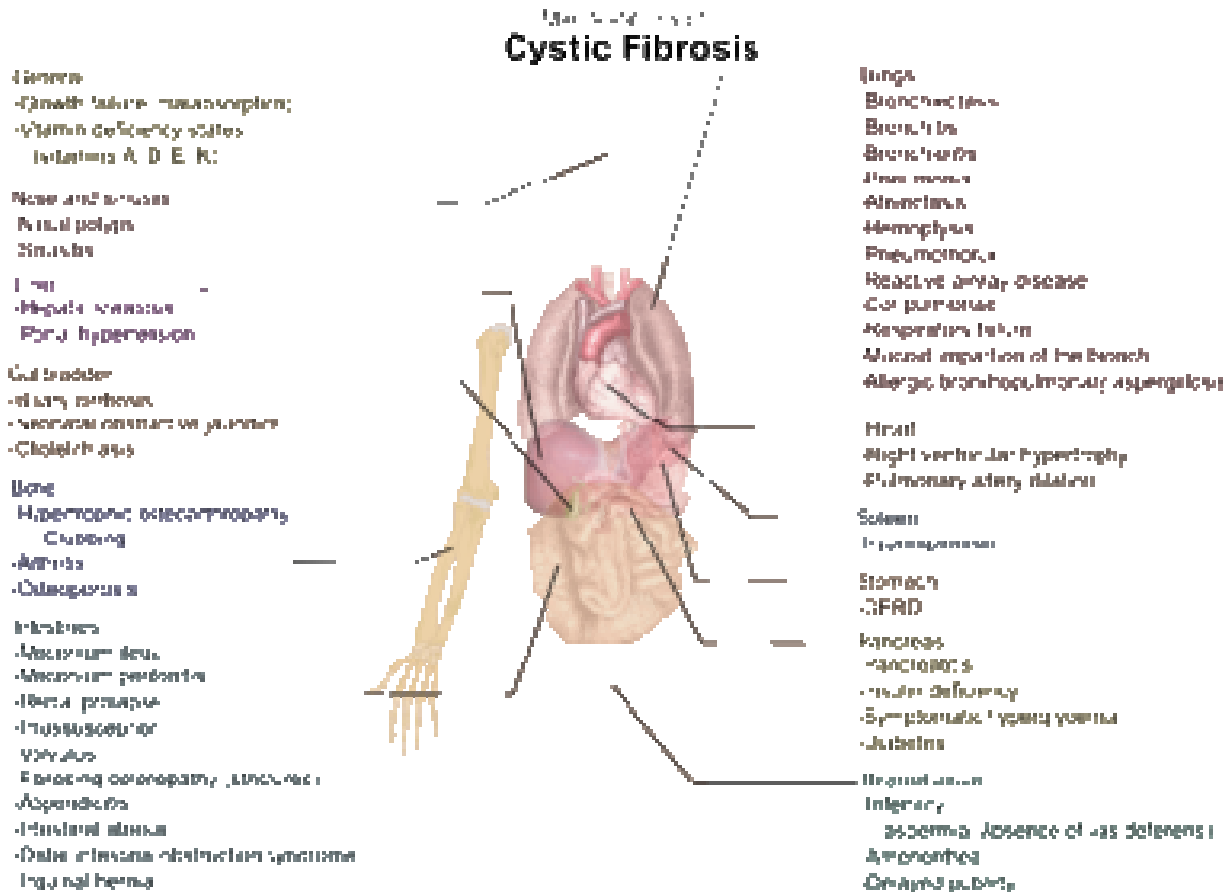


Mucoviscidose : Maladie du foie de l'adulte

Dr S. HILLAIRE

Hôpital Foch, CRCM adultes, Suresnes

Les organes atteints



Causes du décès au cours de la mucoviscidose

- Insuffisance respiratoire
- Complications de la transplantation pulmonaire

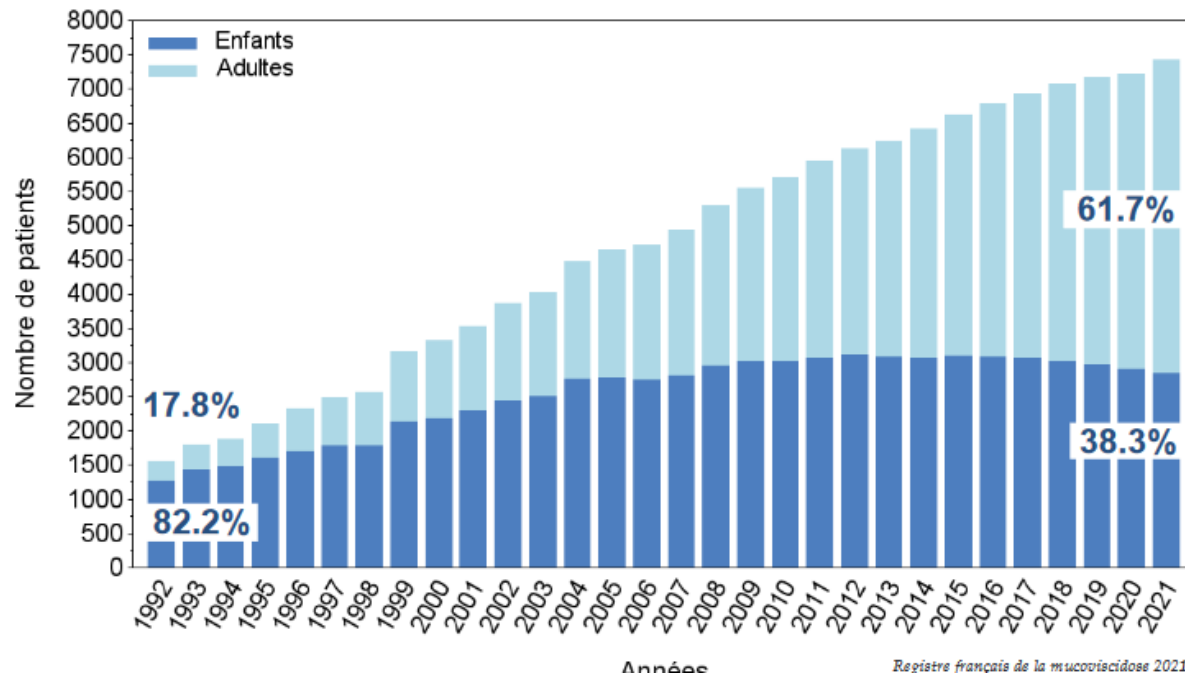
Toujours vrai en 2023?

La mucoviscidose

Vieille maladie: baiser salé

Maladie de l'adulte qui sont majoritaires depuis 2013

Figure 1.1. Evolution du nombre de patients depuis 1992



Les adultes de plus de 40 ans représentaient 16,7 % de la population de patients atteints de mucoviscidose en 2021

La Mucoviscidose hépatique une maladie rare (CFLD)

- La mucoviscidose en France 1/4500 naissance
- Diagnostic dans 65 % des cas fait lors du dépistage néonatal (trypsine immunoréactive) et dans 0,4 % des cas sur des symptômes hépatiques dans l'enfance.
- La maladie hépatique se développe surtout chez les enfants et le diagnostic est fait dans 90 % avant l'âge de 20 ans.
- La présence d'une atteinte hépatique avec HTP chez les enfants augmente la mortalité à un âge jeune
- Pas de chiffre sur le nombre de cas de mucoviscidose diagnostiquée à l'âge adulte sur des symptômes hépatiques (mon expérience 2 cas)
- la prévalence de l'hépatopathie au cours de la mucoviscidose va dépendre des critères diagnostiques (HTP ou non)
- 5 % des patients atteints de mucoviscidose ont une HTP

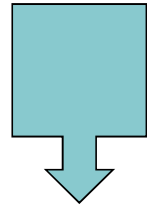
Cohorte enfants/adultes

- Cohorte de 40 patients avec une maladie hépatique (2-16 ans à l'inclusion)
 - Hépatomégalie (+/- splénomégalie)
 - élévation des ALAT >1.5 depuis 6 mois
 - Echographie hépatique anormale (foie hyperéchogène, nodulaire)

Si au moins 2 critères sur 3

Cohorte enfants/adulte

40 atteintes hépatiques de la mucoviscidose au diagnostic



9 ont une HTP* au diagnostic (22%)



17 ont une HTP à la fin de la prise en charge (42 %)

20 % ont développé un HTP* (médiane 9.5 ans)

* HTP: VO et splénomégalie avec ou sans thrombopénie

Lewindon et al. Hepatology 2011; 53: 193-201; Leung D et al J Cystic fibrosis in press

Tableau 8.2. Répartition des pathologies digestives et hépatiques

	Classes d'âge (années)									Total	%
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+		
<i>Effectif total</i>	618	758	875	932	868	763	782	604	1218	7418	
Fonction pancréatique exocrine anormale	499	589	699	738	741	653	665	513	850	5947	80.2%
Reflux gastro-oesophagien traité	98	88	121	162	273	291	310	260	495	2098	28.3%
Maladie hépatique	38	77	165	228	206	168	160	118	165	1325	17.9%
- Sans cirrhose	33	70	128	161	138	120	112	85	121	968	13.0%
- Cirrhose avec hypertension	.	3	14	33	31	22	17	9	13	142	1.9%
- Cirrhose sans hypertension	1	1	12	25	26	18	27	19	25	154	2.1%
Hémorragie digestive	1	.	2	.	.	.	1	.	2	6	0.1%
Calculs biliaires	3	11	14	20	23	35	37	44	65	252	3.4%
Obstruction intestinale	13	15	17	20	35	22	24	20	31	197	2.7%
Pancréatite aiguë	.	5	7	7	10	7	7	12	25	80	1.1%

2,1%
>19 ans

6,3%
>19 ans

L'hypertension portale au cours de la Mucoviscidose

Les marqueurs de risque de développement d'une maladie hépatique avec ou sans HTP

- Iléus méconial¹⁻² **32 % à 20 ans (vs 21 % sans iléus)**
- Génotype Delta F 508 homozygote¹⁻² **(25% versus 20 %)**
- Sexe masculin¹⁻² (chez les enfants) **(24 % H vs 21 % F)**

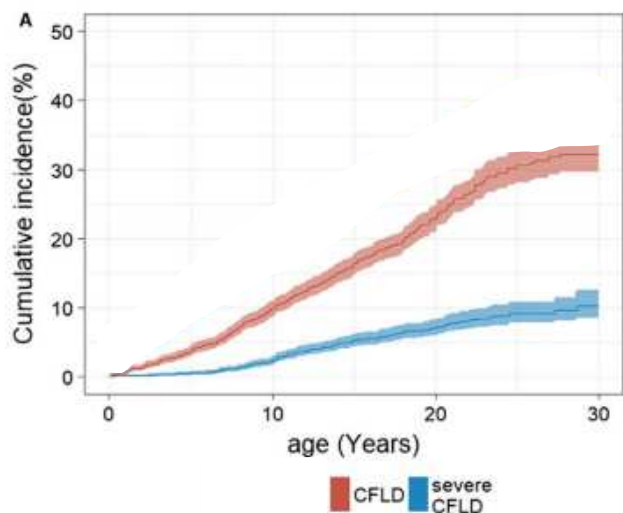
- Colonisation à cepacia
- Nombre de cures d'antibiotiques
- Diabète
- Gènes modificateurs: Polymorphisme déficit alpha 1 antitrypsine 1 copie de l'allèle SERPINA-1 Z

1. Bartlett et al. JAMA 2009; 302: 1076-1083; 2. Boelle Hepatology 2019; 69:1648-56

Incidence de l'hépatopathie au cours de la mucoviscidose

BOËLLE ET AL.

HEPATOLOGY, April 2019



Entre 2004-2017:
18 % CFLD
5 % CFLD avec HTP

Définition Severe CFLD:

Cirrhose ou HTP (scanner, IRM)
Plaquettes < 150 000; GB < 3000
Shunts portosystemiques à l'échographie
Varices Oesophagiennes

FIG. 1. (A) Cumulative incidence of CFLD, severe CFLD, and UDCA treatment according to age, with 95% CIs. (B,C) Cumulative incidence of severe CFLD (plain) and of UDCA treatment (dotted) in patients with CF born between 1986-1995 and 1995-2005 (B) and in CF centers prescribing UDCA early and late (C).

TABLE 3. Risk Factors for CFLD and Severe CFLD

Patients' Characteristics	Univariable Analysis	Multivariable Analysis*
	HR (95% CI)	HR (95% CI)
CFLD		
Male sex	1.15 (0.99-1.36)	1.15 (0.99-1.37)
Meconium ileus	1.66 (1.36-2.01)	1.64 (1.34-2.01)
<i>CFTR</i> F508del homozygous	1.17 (1.00-1.37)	1.14 (0.97-1.33)
Severe CFLD		
Male sex	1.48 (1.10-2.09)	1.48 (1.1-2.08)
Meconium ileus	1.28 (0.78-1.72)	1.28 (0.77-1.70)
<i>CFTR</i> F508del homozygous	1.10 (0.82-1.48)	1.09 (0.80-1.48)

*In the multivariable analysis, each variable was adjusted for all variables reported in the table.

Hépatopathie au cours de la Mucoviscidose

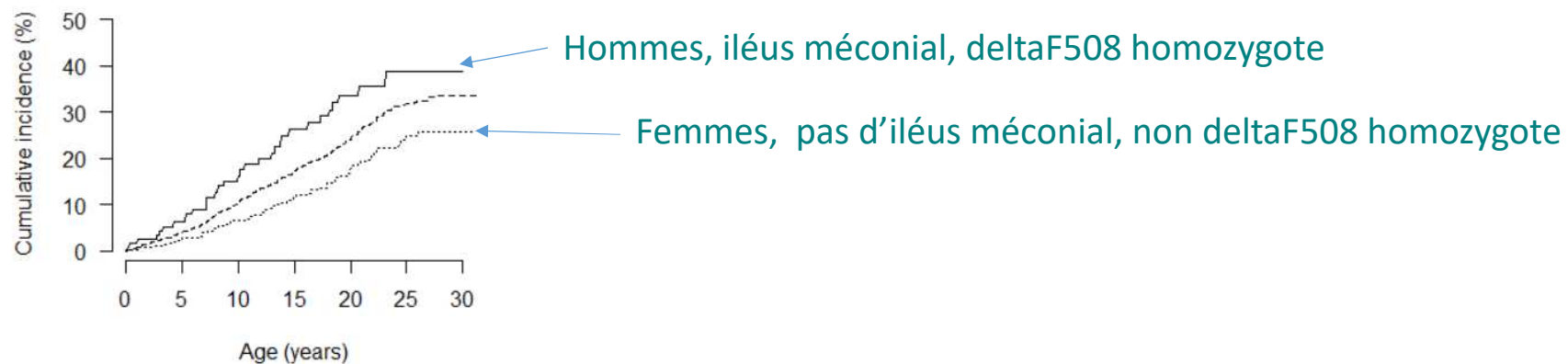


Figure S6: Cumulative incidence of CFLD according to combination of risk factors comparing the group the most at risk (plain: CFTR F508del homozygous males with meconium ileus, 4% of the population), with the group least at risk (dotted: not CFTR F508del homozygous females without meconium ileus, 21% of the population) and all others (dashed, 75% of the population).

Diapositive 10

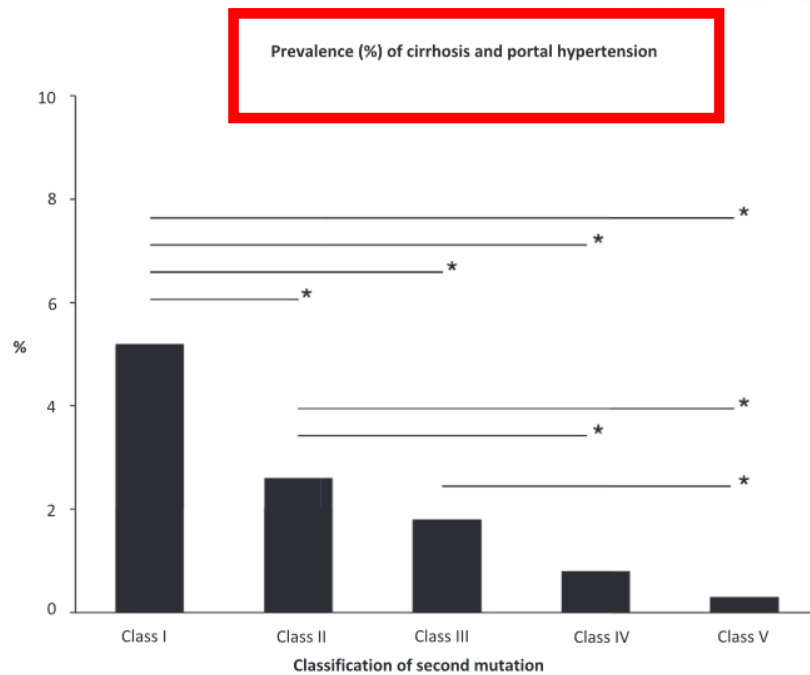
HS1

Hillaire Sophie; 24/02/2023

Prévalence de L'hypertension portale en fonction des mutations CFTR

October 2022

CFTR Gene Mutation Classes in CF Cirrhosis 1099



Tous les patients sont hétérozygotes delta F508

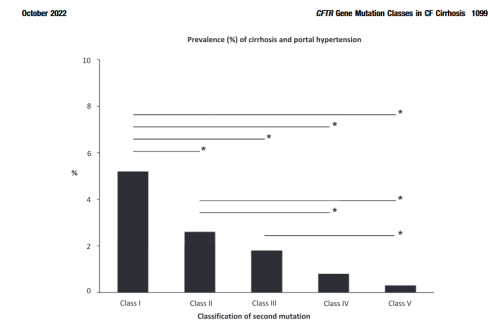
Figure 1. Prevalence of cirrhosis and portal hypertension in CF patients with one F508del *CFTR* mutation and a different second *CFTR* mutation, which is categorized according to the functional class (class I to V, based on the consequence of the mutation on intracellular *CFTR* endocytic protein trafficking). * $P < .05$.

L'hypertension portale au cours de la Mucoviscidose

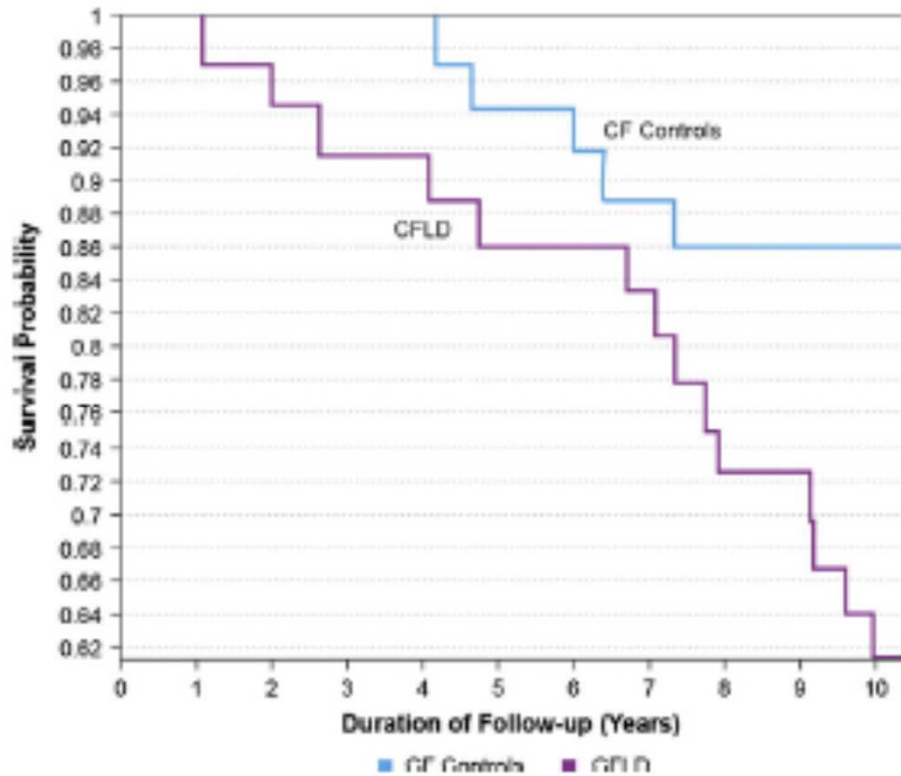
Mortalité à 8 ans chez les patients cirrhotiques avec HTP est le double (10 %) de celle des patients sans hépatopathie (4%)

Similaire chez delta F 508 homozygotes (12%) et hétérozygotes composites (10 %)

La mortalité ne dépend pas de la classe de la deuxième mutation mais de la présence de l'hépatopathie



Survie à 10 ans de patients enfants et adultes Atteints de Mucoviscidose



Causes de décès au cours de CFLD
avec HTP

50 % Complications hépatiques

50 % Complications pulmonaires

50 % de diabète ID vs 19 % en absence
de maladie hépatique

Fig. 2. Kaplan Meier Plot showing the probability of survival in CF participants with liver disease (CFLD Red Line) compared to CF Controls with no evidence of liver disease (CF Controls Blue Line) (Log Rank Test $p = 0.02$).

Survie de patients

Atteints de Mucoviscidose hépatique au stade de cirrhose (cirrhose histologique ou splénomégalie)

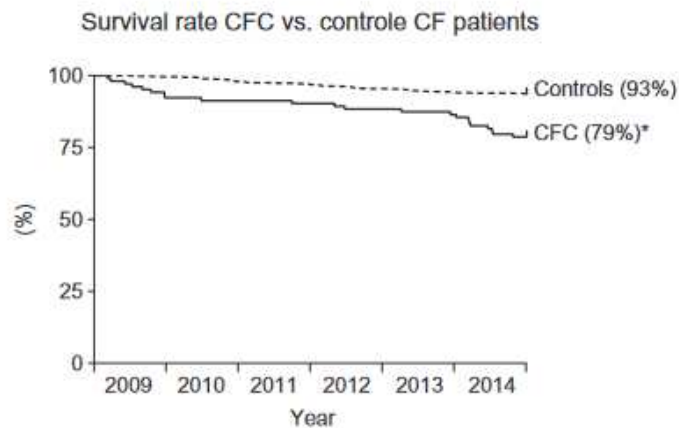


Fig. 1. Survival rate CFC vs. control CF patients. Kaplan-Meier curve showing the 6-year survival of CFC-patients compared with CF patients without CFC in the period 1st January 2009 till 1st January 2015. The 6-year survival rate in the CFC group was significantly lower compared to the control group ($P < .01$).

Table 2

Age of death and proportion of death per age category

	CFC	CF without cirrhosis
Deceased patients	22	63
< 25 years	10 (45%)	11 (17%)*
25–40 years	8 (36%)	28 (44%)
> 40 years	4 (18%)	24 (38%)*
Median age at death (years)	27(18–38)	37 (27–45)*

* P value $< .05$ was considered statistically significant (Mann-Whitney U test)

patients without CFC (37 years, $n = 63$, $P = .02$, Table 2). We found a more than twofold higher percentage of deceased people in the age range < 25 years in the CFC group, compared to the control group (45 vs. 17%, $P < .01$).

Survie de patients Atteints de Mucoviscidose hépatique au stade de cirrhose (cirrhose histologique ou splénomégalie)

Table 3
Distribution of reported cause of death in deceased CFC patients

	N (%)
Pulmonary failure	15 (68%)
Multi-organ failure (unknown origin)	1 (5%)
Liver failure	4 (18%)
Non-CF related cause	1 (5%)
Unknown cause	1 (5%)
Total	22

BMI et fonction
pulmonaire identique
dans les 2 groupes

Survie de patients Atteints de Mucoviscidose hépatique au stade de cirrhose (cirrhose histologique ou splénomégalie)

Table 3
Distribution of reported cause of death in deceased CF patients

	N (%)
Pulmonary failure	15 (68%)
Multi-organ failure (unknown origin)	1 (5%)
Liver failure	4 (18%)
Non-CF related cause	1 (5%)
Unknown cause	1 (5%)
Total	22

4 décès hépatopathie

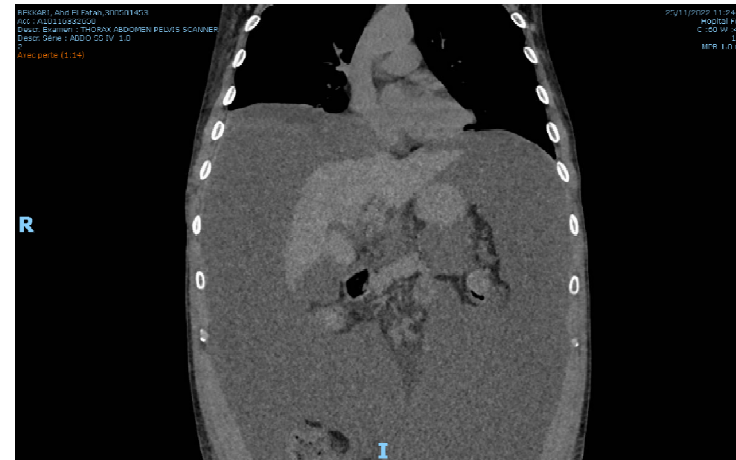
- 1 End stage liver disease (refus de greffe)
- 3 acute on chronic liver disease post chirurgie (1 greffe pulmonaire; chirurgie abdominale SIOD)

+ 2 transplantations hépatiques

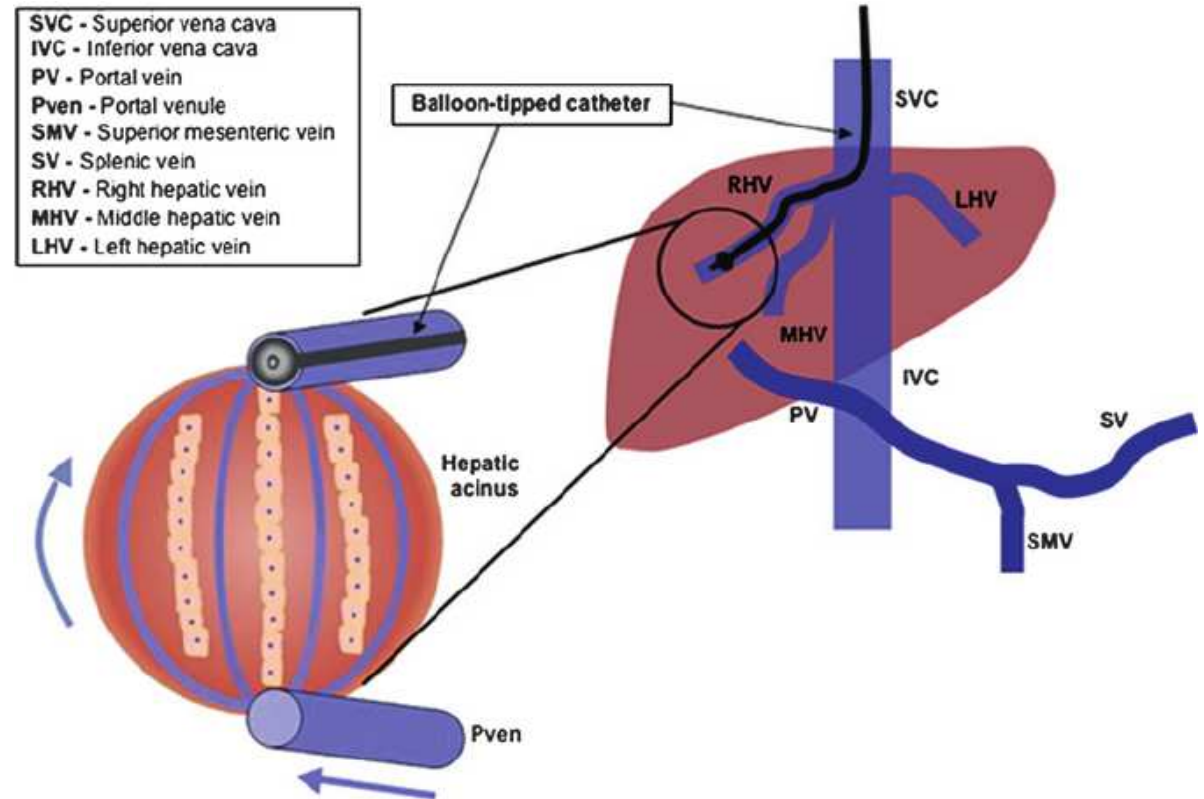
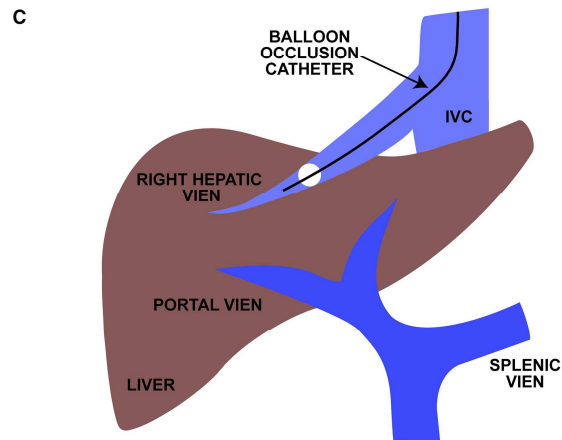
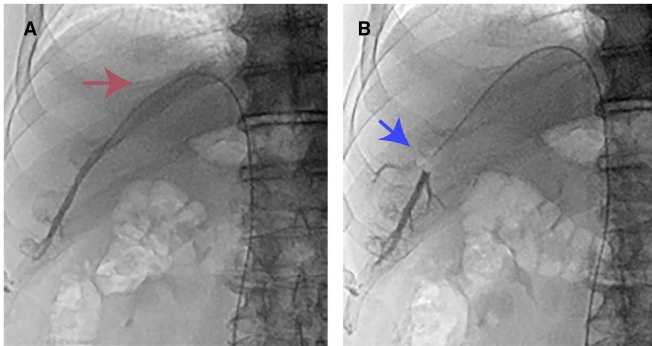
- 1 ACLF post transplantation pulmonaire
- 1 Ascite réfractaire

L'hypertension portale au cours de la Mucoviscidose

- Hypertension portale est un facteur pronostic de la mucoviscidose
- Comment définir la sévérité de l'hypertension portale?



L'hypertension portale et le gradient de pression hépatique au cours de la cirrhose



L'hypertension portale et le gradient de pression hépatique au cours de la cirrhose

TABLE 1. Stages of PH in Cirrhosis, Clinical Manifestations, and Goals of Therapy

Disease Stage	Compensated			Decompensated*		
HVPG	<10mm Hg	≥10 mm Hg (CSPH)		≥12 mm Hg		
Varices	Absent	Absent	Present	Present		
Complications of PH	Absent	Absent	Absent	Acute VH	Previous VH without other complications [†]	Previous VH with other complications

*Patients with decompensated cirrhosis (ascites, encephalopathy) without VH (past or present) are not considered in this table/review.

[†]Other complications = ascites, encephalopathy.

Abbreviation: OLT, orthotopic liver transplantation.

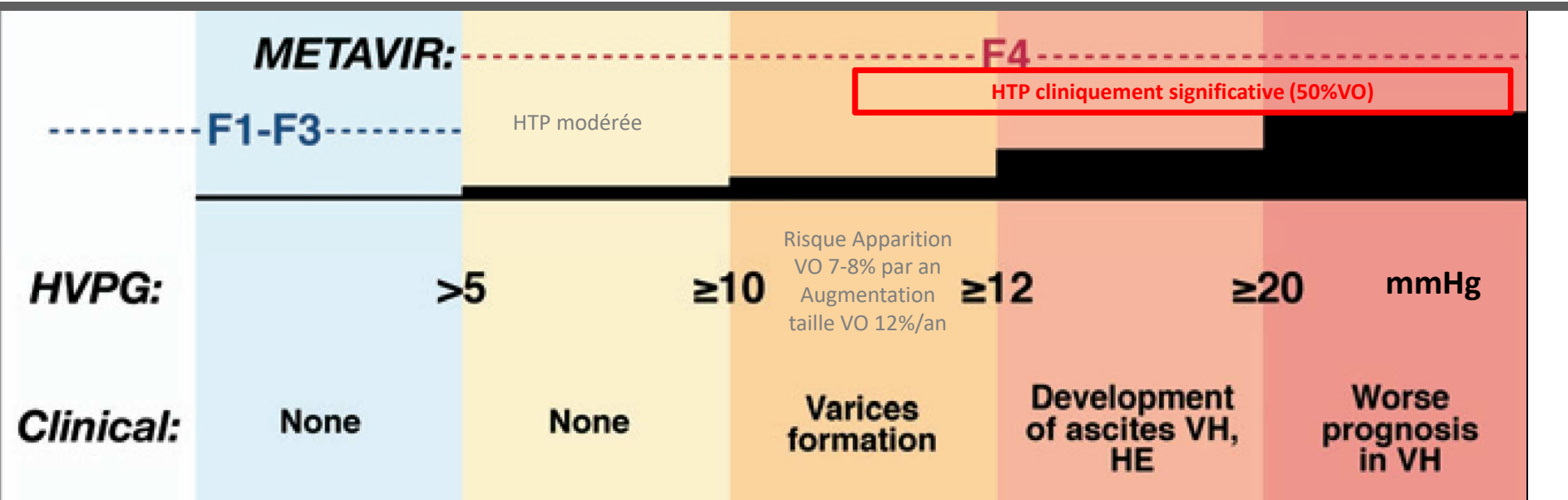
PRACTICE GUIDANCE | HEPATOLOGY, VOL. 65, NO. 1, 2017

Portal Hypertensive Bleeding in Cirrhosis: Risk Stratification, Diagnosis, and Management: 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases

Guadalupe García-Tsao,^{1,2} Juan G. Abraltes,³ Annalisa Berzigotti,⁴ and Jaime Bosch^{5*}



Pression porte et progression de la cirrhose

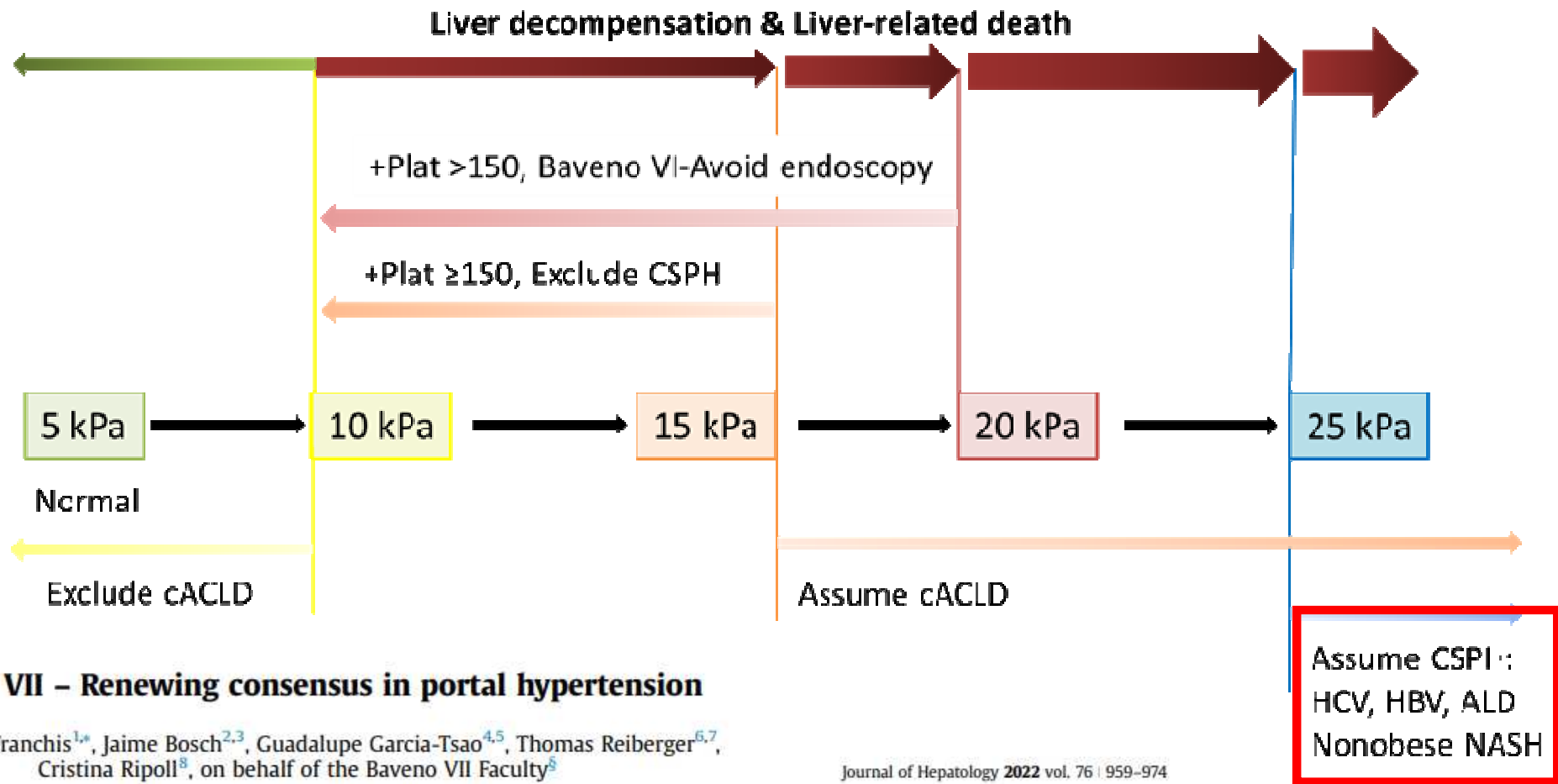


HVPG: hepatic venous pressure gradient

Mieux corrélé aux complications que la biopsie hépatique

Friedman, Gastroenterology 2008

L'hypertension portale et élasticité hépatique Au cours de la cirrhose

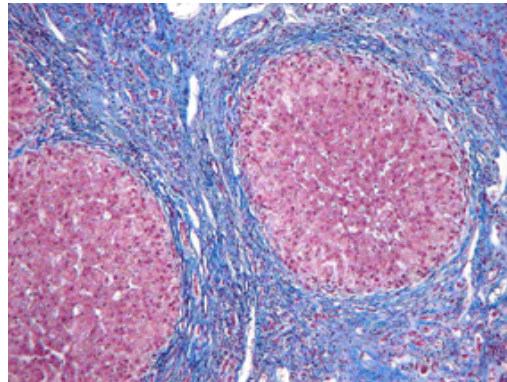


Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension

Roberto de Franchis^{1*}, Jaime Bosch^{2,3}, Guadalupe Garcia-Tsao^{4,5}, Thomas Reiberger^{6,7},
Cristina Ripoll⁸, on behalf of the Baveno VII Faculty⁸

L'hypertension portale au cours de la Mucoviscidose

- Cirrhose définition histologique



La biopsie du foie au cours de la Mucoviscidose

Au cours de la mucoviscidose, la biopsie du foie avait été abandonnée

L'hypertension portale à l'imagerie n'était pas corrélée au degré de fibrose ¹⁻²

Erreur d'échantillonnage, lésions très hétérogènes ³

Examen inutile et invasif chez des patients très fragiles et très médicalisés

1. Mueller-Abt P et al. J Cystic fibrosis 2008; 7 : 215-221

2. Bosch et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009; 6: 573-582

3. Lewindon et al. Hepatology 2011; 53: 193-201

Etude des explants de patients atteints de mucoviscidose après transplantation hépatique Foch-Beaujon

2011-2023: 14 explants hépatiques/ 319 transplantations pulmonaires pour mucoviscidose

- Âge médian 28 ans,
 - 9 H / 5 F
 - 11/14 delta F 508 homozygote; (2 hétérozygotes + mutation classe 1)
- 13/14 transplantations foie-bi-pulmonaire pour insuffisance respiratoire terminale et HTP cliniquement significative (Voies de dérivation et/ou VO, ascite)
 - 1 transplantation hépatique isolée pour ascite réfractaire

Hillaire S, Cazals-Hatem D, Bruno O, et al Liver Transpl. 2017 Oct;23(10):1342-1347

Caractéristiques de l'HTP des 14 patients

	médiane	Ecart type	
AST/PAL	33/195	20/60 108/696	
TP	65	49-87	
Plaquettes	68 000	25-168000	
Child/Meld	A5/ 10	A5-B7 8-15	
VO ou voies de dérivation	14		2 TIPS; 12 ligatures de VO
Diamètre tronc porte	20 mm	13-28	
Taille rate	23 cm	14-30	
Ascite	2/14 1 réfractaire		

Caractéristiques de la maladie hépatique des 14 patients

	médiane	Ecart type	
AST/PAL	33/195	20/60 108/696	
TP	65	49-87	
Bilirubinémie	14,8 µmol/l	3-36 µmol/l	
Plaquettes	68 000	25-168000	
Child/Meld	A5/ 10	A5-B7 8-15	
VO ou voies de dérivation	15		2 TIPS; 12 ligatures de VO
Diamètre tronc porte	20 mm	13-28	
Taille rate	23 cm	14-30	
Ascite	2/14 1 réfractaire		

Caractéristiques des patients greffés hépatiques

Gradient de pression hépatique chez 4/14 patients
5; 6; 19, 22 mmHg

Elasticité médiane 25 Kpa -10 Kpa à 73Kpa-

Fib 4: 0,76 (0,22 à 4); Apri moy 1,62 mediane 1,59 (0,31- 3,6)

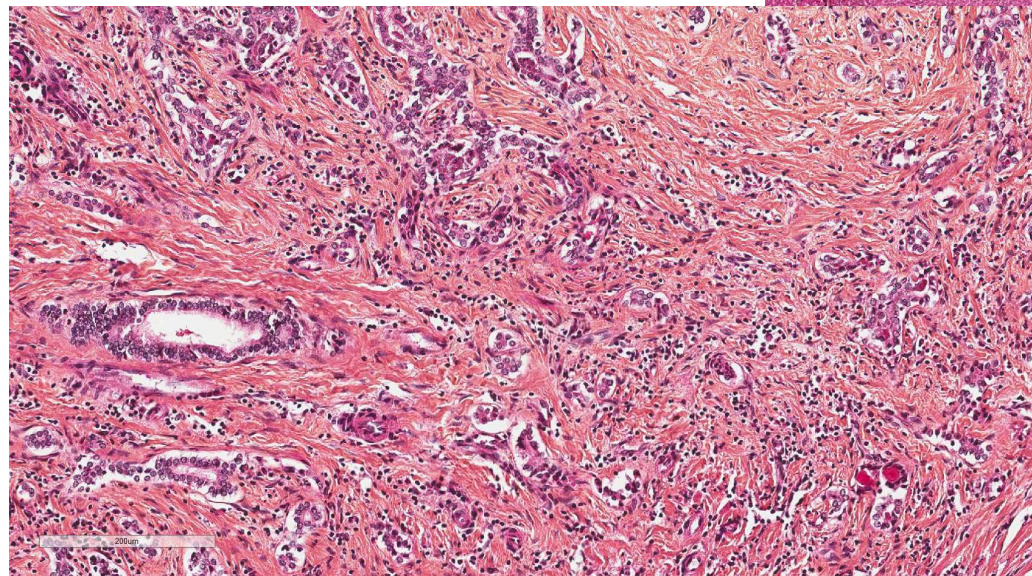
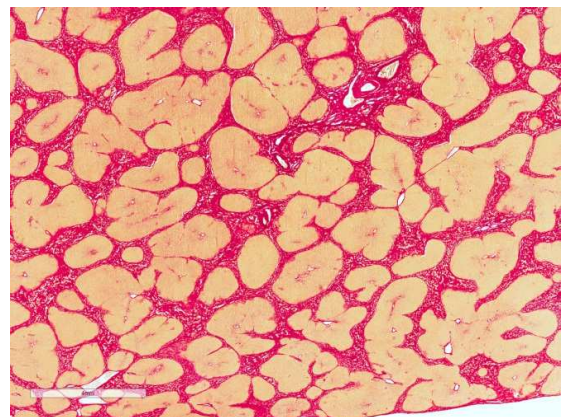
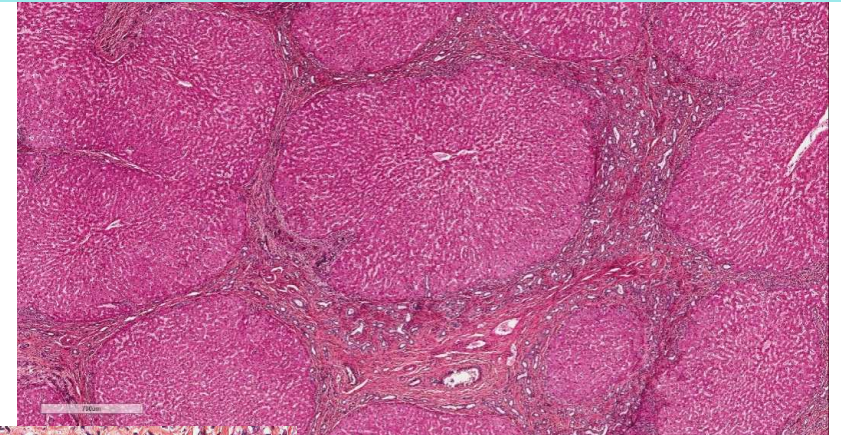
	Rule out fibrosis if the value is	Rule in fibrosis up to stage 2 if the value is	Rule in fibrosis stage 3 or 4 if the value is
Fibrosis-4 Index ^a	Lower than 1.3	Between 2.67 and 3.25	Higher than 3.25
NAFLD Fibrosis Score [†]	Lower than -1.455	Not established	Higher than 0.676
FibroTest [‡]	Lower than 0.31	Between 0.48 and 0.72	Higher than 0.72
ELF [§]	Lower than 7.7	Between 9.8 and 10.5	Higher than 10.5
Transient elastography	Lower than 6 kPa	Between 8 kPa and 12 kPa	Higher than 12 kPa

All markers to rule in fibrosis shown here have a sensitivity of more than 90%. All markers to rule out fibrosis shown here have a specificity of more than 90%. Liver fibrosis is graded into four categories (stage 1 to stage 4), where stage 1 corresponds to mild fibrosis, stage 2 corresponds to substantial fibrosis, and stages 3 and 4 refer to the presence of advanced fibrosis or cirrhosis. NAFLD=non-alcoholic fatty liver disease. ELF=enhanced liver fibrosis test. ^aThe fibrosis-4 index is based on age and alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and platelet serum values and is available as an online calculator.²⁸ [†]The NAFLD Fibrosis Score is based on age, body-mass index, aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase ratio, platelets, serum albumin, and presence of diabetes and is available as an online calculator.²⁹ [‡]The FibroTest is calculated from α_2 -macroglobulin, haptoglobin, apolipoprotein A1, bilirubin and γ -glutamyl transpeptidase values.³⁰ [§]The ELF is based on the measurement of amino terminal peptide of type III procollagen, metalloproteinase inhibitor 1, and hyaluronic acid.³¹

Table 2: Commonly used non-invasive tests to assess the presence of liver fibrosis and cirrhosis and suggested cutoff values to rule liver

Histologie des patients greffés hépatiques

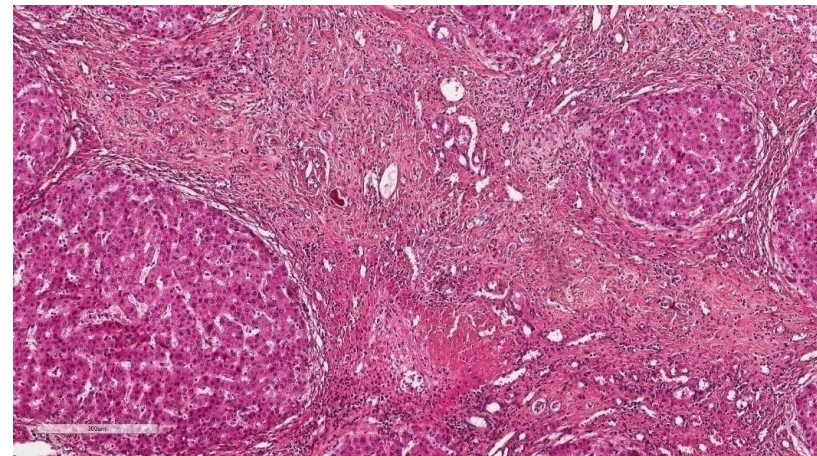
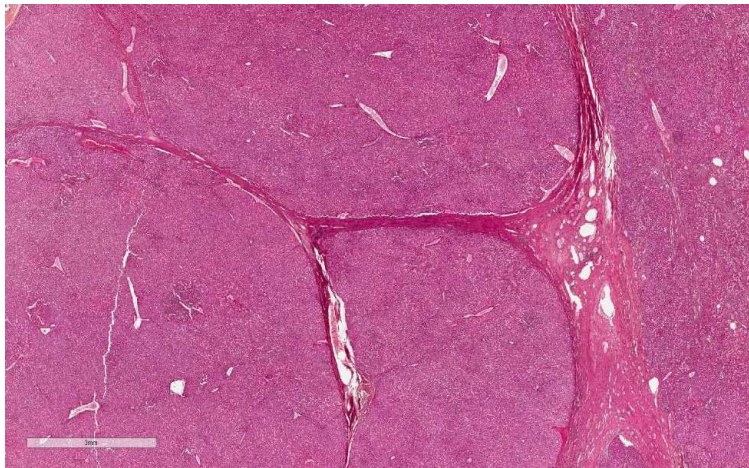
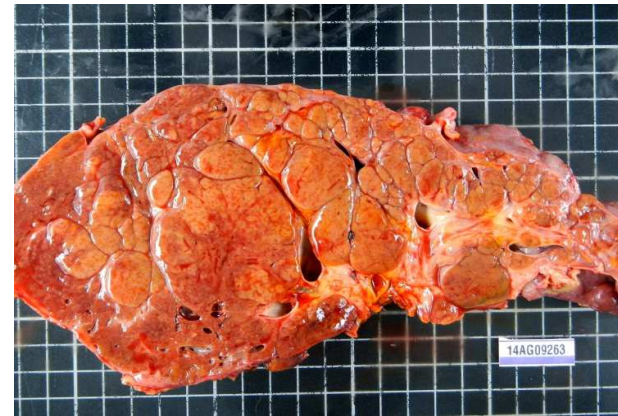
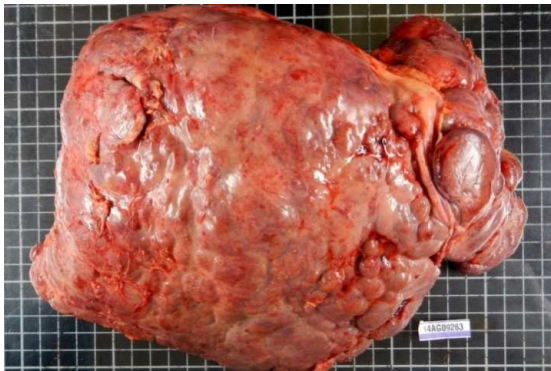
**20%
cirrhose
biliaire**



Histologie des patients greffés hépatiques

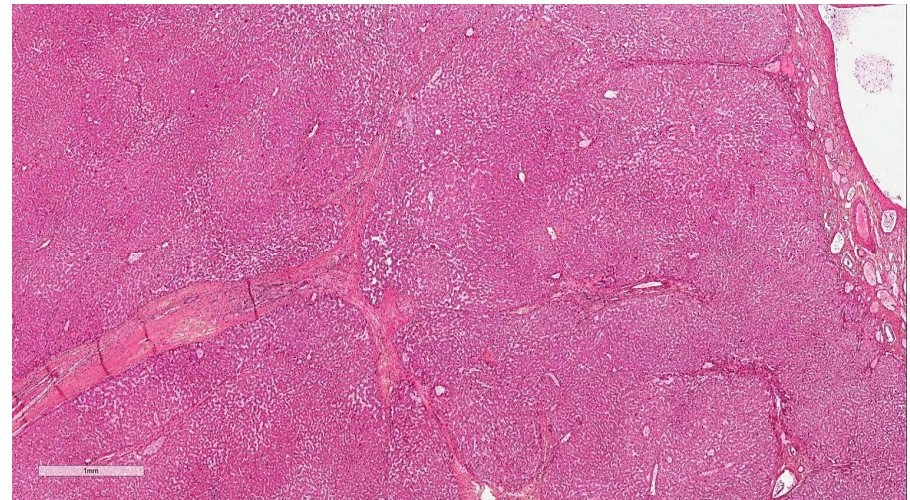
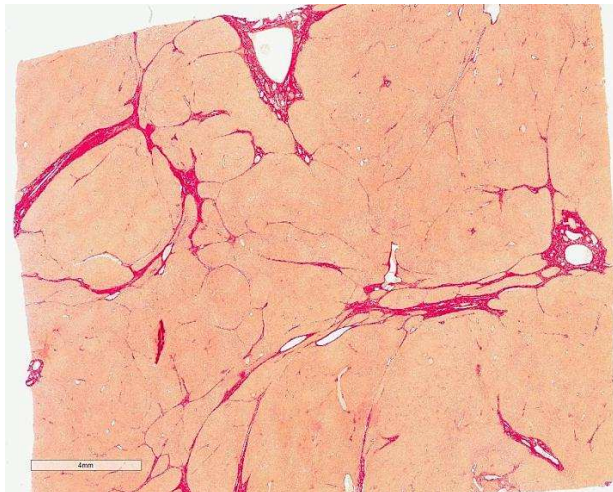
80 % Maladie vasculaire porto-sinusoidale

HTP non cirrhotique, 50 % cirrhose septale incomplète



Histologie des patients greffés hépatiques

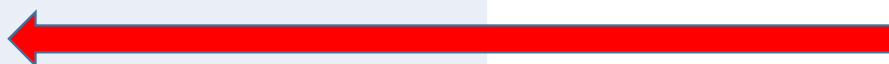
80 % HTP non cirrhotique, 30 % Veinopathie portale



La Mucoviscidose Hépatique

Une maladie vasculaire porto-sinusoidale

Type	Specific Condition
Blood diseases	Aplastic anemia Myeloproliferative disorder Hodgkin's lymphoma Multiple myeloma, Waldenstrom
Prothrombotic conditions	Protein C/S deficiency Factor II or V gene mutation Antiphospholipid syndrome ADAMTS13 deficiency
Immunological disorders	Common variable immune deficiency (significant hypogammaglobulinemia of unknown cause, failure to produce specific antibodies after immunizations and susceptibility to bacterial infections) Autoimmune hepatitis Systemic lupus erythematosus Scleroderma Rheumatoid arthritis HIV Celiac disease Inflammatory bowel disease
Infectious	Repeated gastrointestinal infections
Drug-induced	Didanosine Azathioprine 6-Thioguanine Oxaliplatin
Genetic	Turner's syndrome Adams-Oliver syndrome TERT mutations Cystic fibrosis Familial cases



La Mucoviscidose Hépatique

Une maladie vasculaire portosinusoidale

- La Maladie vasculaire porto sinusoidale est une entité clinique et pathologique
- Clinique
 - Hypertension portale non cirrhotique
 - Hypertension portale idiopathique
- Pathologie
 - Fibrose portale non cirrhotique
 - Hyperplasie nodulaire régénérative, veinopathie portale oblitérative, sclérose hépatoportale et cirrhose septale incomplète



La Mucoviscidose Hépatique

Une maladie vasculaire portosinusoidale

	Signes d'HTP	Signes histologiques de MVPS vus par un expert
Spécifiques	Varices oesophagiennes ou gastriques Hémorragie digestives par rupture de VO Voies de dérivations (clinique, imagerie injectée)	Veinopathie portale oblitérante Hyperplasie nodulaire régénérative Cirrhose septale incomplète (explants)
Non Spécifiques	Ascite Thrombopénie <150000 Splénomégalie >13 cm plus grand axe	Anomalies des espaces portes (vaisseaux aberrants, arterioles dilatées, augmentation du nombre de vaisseaux...) Dilatation sinusoidales non zonales Fibrose périnusoidale

La Mucoviscidose Hépatique

Une maladie vasculaire portosinusoidale

L'absence d'HTP n'élimine pas le diagnostic de maladie vasculaire porto-sinusoidale

Maladie vasculaire porto-sinusoidale doit être suspectée dans les circonstances suivantes:

1. Signes d'hypertension portale et éléments atypiques pour une cirrhose (HVPG < 10 mmHg/Hg, élasticité hépatique < 10 Kpa, aspect lisse du foie à l'imagerie, pas d'atrophie ou hypertrophie du segment IV en imagerie sur coupe)
2. Anomalies inexplicables des tests hépatiques **avec /ou sans hypertension portale** chez un patient ayant une pathologie possiblement associée à une MVPS



La Mucoviscidose Hépatique

Une maladie vasculaire portosinusoidale

Comment faire le diagnostic de Maladie vasculaire porto-sinusoidale

Une **biopsie hépatique de plus de 20 mm** interprétée par un anatomo-pathologiste expert qui **élimine le diagnostic de cirrhose** et avoir au moins 1 des 3 critères suivants

1. Un signe spécifique d'hypertension portale

Varices oesophagiennes ou gastriques; Voies de dérivation (clinique, imagerie injectée), et une élasticité hépatique basse

2. Un signe histologique spécifique de MVPS:

Veinopathie portale oblitérante; Hyperplasie nodulaire régénérative ou Cirrhose septale incomplète (explants)

3. Un signe non spécifique d'HTP

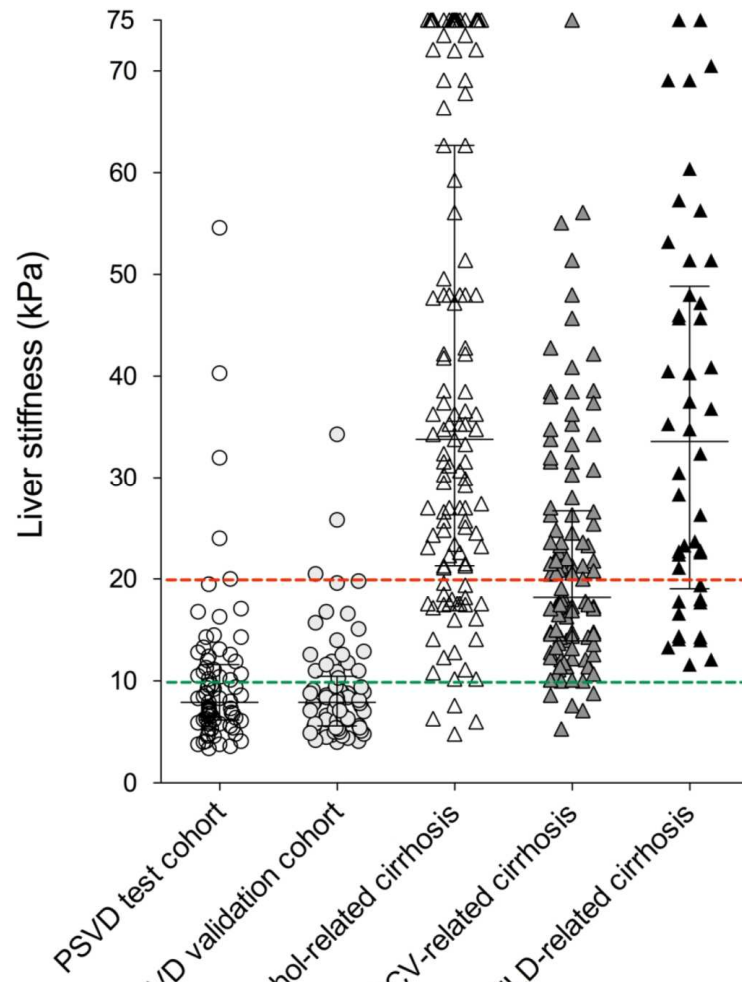
Ascite; Thrombopénie <150000; Splénomégalie >13 cm plus grand axe

Et Un signe histologique non spécifique de MVPS

Anomalies des espaces portes (vaisseaux aberrants, arterioles dilatées, augmentation du nombre de vaisseaux...)

Dilatation sinusoidales non zonales, Fibrose périnusoidale

Mesure de l'élasticité hépatique au cours de la MVPS avec HTP

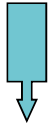


All patients with PSVD (n=155) and cirrhosis (n=273) had features suggesting of portal hypertension

Elasticité du foie au cours de la mucoviscidose hépatique de l'adulte (expérience Foch)

100 patients adulte avec un CF
une mesure de l'élasticité hépatique et un scanner hépatique injecté

28 patients $e < 5,8$ Kpa



Signes HTP
radiologiques

SPM > 12 cm, Tronc porte > 15 mm et
voies de dérivation
3 patients

67 patients $e > 5,8$ Kpa

$5,8 < \text{Élasticité} < 15$ Kpa
50 patients

Élasticité > 15 Kpa
17 patients

22 patients
SPM > 12 cm
Médiane (12,6cm) et
Tronc porte > 15 mm (médiane
15,6)
5 Voies de dérivation
Plaquettes médiane 293 000

17 patients
SPM > 12 cm
Médiane (19,5cm)
Tronc porte > 15 mm
(médiane 16,2)
Voies de dérivation
Plaquettes médiane 112 000

Evolution de l'hépatopathie dans un groupe de 100 patients adultes avec une Mucoviscidose

- Maladie du foie a été définie par l'atteinte radiologique
 - Voies de dérivation
 - Ascite
 - SPM > 13 cm, foie dysmorphique, taille du tronc porte > 15mm
- Tous les patients ont eu une mesure de l'élasticité hépatique

43 Patients /100 ont une atteinte hépatique

12 transplantés pulmonaires avec hépatopathie avec HTP

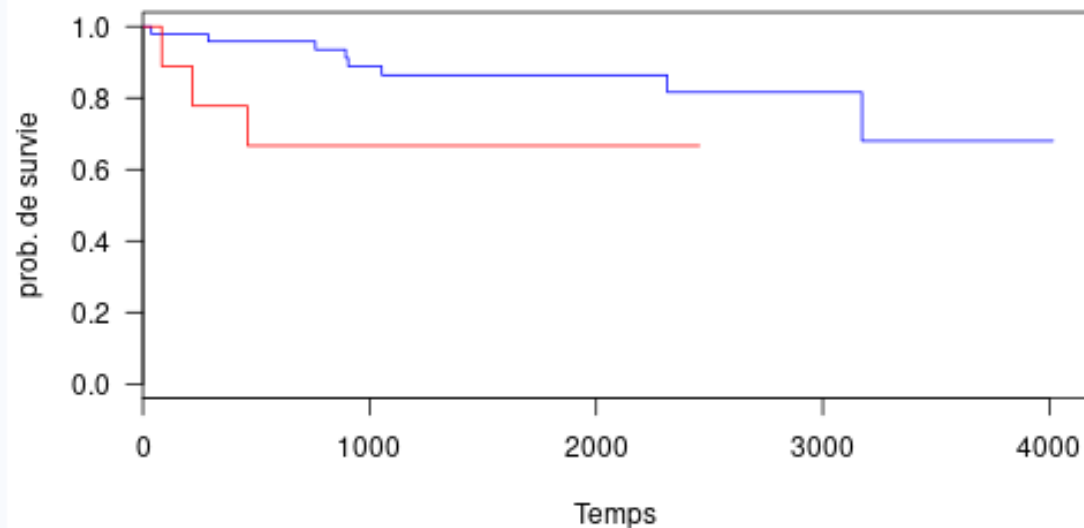
13 transplantés foie-poumon

27 fonction pulmonaire correcte non transplantés

pulmonaires avec HTP

Courbe survie à Foch post transplantation pulmonaire pour mucoviscidose versus transplantation foie poumon (2011-2022)

Courbe de Survie



Test du log-rank

- Statistique du test (χ^2) : 3.2678126240105
- p-value: 0.070651768859711

Bleu poumon seul
Rouge foie poumon

En 02/2023

9/13 patients vivants

Médiane survie 40 mois (1-120)

Causes de décès

1 Lymphome

1 suicide

2 rejets foie poumon (arrêt des traitements)

Evolution de l'hépatopathie

12 transplantés pulmonaires sans transplantation hépatique avec hépatopathie

12 transplantés pulmonaires avec hépatopathie HTP lors de la greffe

5 voies de dérivations radiologiques (pas de VO, 1 patient avait été ligaturé)

Elasticité médiane: 13,6 Kpa (versus 25 Kpa chez les transplantés foie –poumons)

Plaquettes médiane 218 000 (120000-411000)

Médiane diamètre tronc porte: 16 mm

Médiane taille rate: 14,5 cm (versus 23 cm Kpa chez les transplantés foie –poumons)

3 gradients de pression : 2;2; 5 mmHg (1 biopsie veinopathie portale)

Age médian à la greffe pulmonaire 34 ans (versus 28-foie-poumon)

Evolution de l'hépatopathie

12 transplantés pulmonaires sans transplantation hépatique avec hépatopathie

Médiane survie 6 ans (1j-11 ans)

Complications hépatiques de l'HTP lors d'un épisode insuffisance rénale

3 patients	Ascite transitoire lors de la greffe pulmonaire
1 patiente	Ascite réfractaire aux diurétiques à distance de la greffe (7 ans), pas de VO
2 patients	Empiement choledocien avec angiocholites récurrentes Patient 1 a été 2 ans sur liste de greffe hépatique pour angiocholites récurrentes ; Patient 2: traitement endoscopique et médical a été semi-échec, début Kaftrio Janvier 2023
4 Décès	Défaillance multiviscérale (J1 post greffe poumon-rein) Ascite réfractaire et infectée (5 ans post greffe pulmonaire) Liste attente foie-rein Ascite réfractaire, insuffisance rénale, leishmaniose viscérale Sepsis et défaillance greffon pulmonaire (9 ans post-greffe pulmonaire)
Pas de rupture de VO, pas de CHC, pas de thrombose porte	

Evolution de l'hépatopathie

27 patients adultes non transplantés pulmonaires

- 1 Transplantation hépatique pour ascite réfractaire (8 ans suivi)
- 1 aggravation de l'hépatopathie de la mucoviscidose à 33 ans (deltaF508 homozygote, iléus méconial) sans cause retrouvée (pas de thrombose, pas d'angiocholite, pas d'insuffisance rénale...)
 - En 2015, élasticité à 6,7 Kpa, 2020 51Kpa, 2021 38 Kpa
 - Apparition d'une ascite, pas de facteur déclenchant retrouvé
 - Gradient de pression 23 mmHg, cirrhose biliaire à la biopsie
 - Apparition VO grade 3 sous bétabloquant
 - Ascite répondant aux diurétiques
 - Début Kaftrio automne 2022
- 3 patients avec HTP cliniquement significative en bilan prégreffe pulmonaire
- 1 patiente avec une anastomose porto-cave depuis 15 ans

L'hépatopathie de la mucoviscidose

- S'aggrave chez les patients adultes avec ou sans transplantation pulmonaire
- L'apparition d'une insuffisance rénale est le facteur favorisant (attention à ne pas poser facilement le diagnostic de syndrome hépatorénal souvent insuffisance rénale organique multifactorielle)
- La complication la plus fréquente est l'ascite plus ou moins facile à traiter et pouvant se compliquer d'infection ascite, décès

Table 2
Events among NOD and NL patients.

Event	NOD (N = 54)	NL (N=112)
Bleeding complications n (%)	2/54 (3.7%)	0/112 (0.0%)
Documented varices n (%)	6/54 (11.1%)	0/112 (0.0%)
Ascites n (%)	0 (0.0%)	0/112 (0.0%)
Encephalopathy n (%)	0 (0.0%)	0/112 (0.0%)
Liver transplant n (%)	2/54 (3.7%)	0/112 (0.0%)
Lung transplant n (%)	0/54 (0.0%)	0/112 (0.0%)
Death n (%) (note one death in NL group)	0 (0.0%)	1/112 (0.9%)

Prévention de l'ascite au cours de la CFLD

Evaluer les situations à risque

Médicaments néphrotoxiques

Insuffisance rénale quelqu'en soit le mécanisme

Rétention hydrosodée (existe au cours de la maladie du baiser salé!)

Augmentation de l'hypovolémie relative

Aggravation HTP (thrombose porte, maladie hépatique active-Alcool, hépatite E,..)

Situations à haut risque

La transplantation pulmonaire , chirurgie hépatique, paroi abdominale, biliaire, oesophagienne

La grossesse

Evaluation du risque pré-opératoire de la maladie hépatique Cirrhose / MVPS

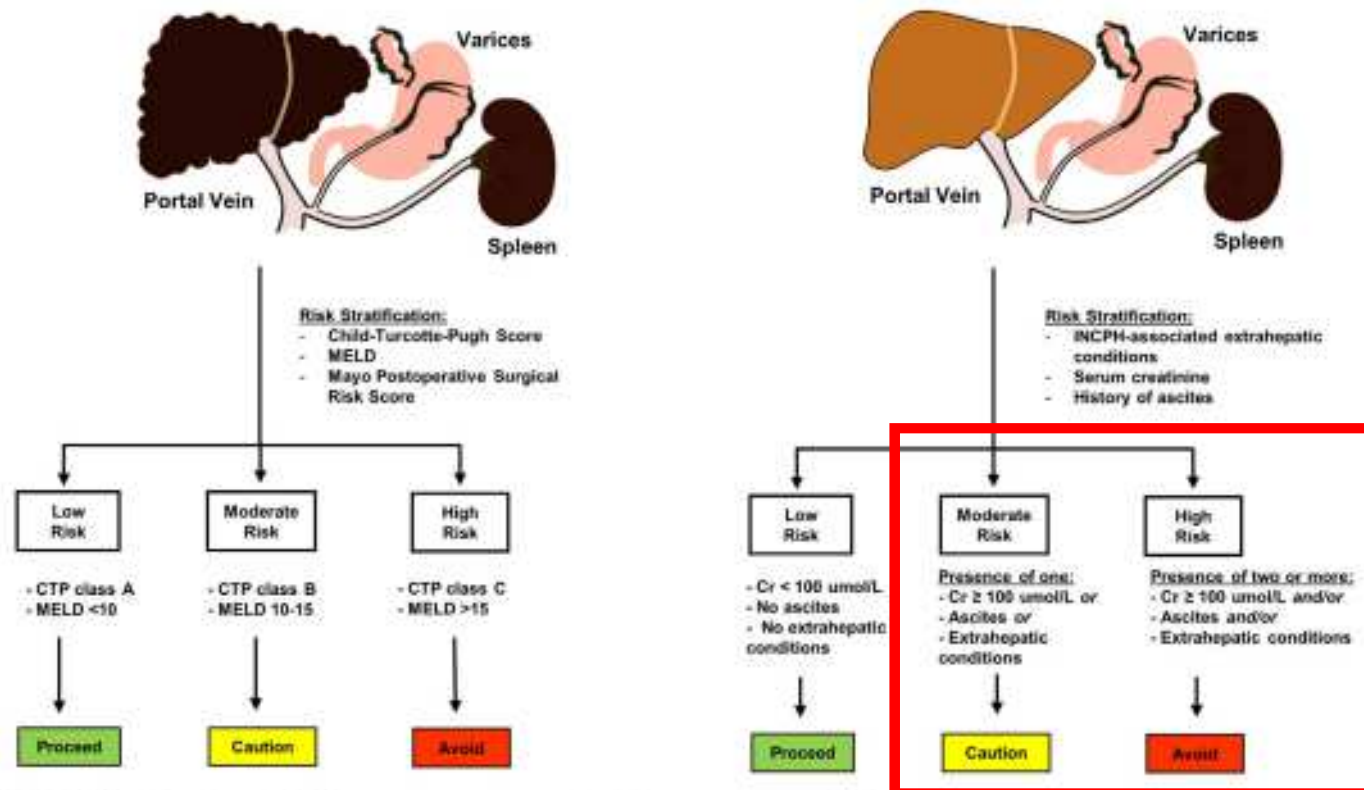


FIG. 1. Algorithm is provided that compares preoperative risk assessment models of patients with cirrhosis and potential models in patients with IPH. *IPH-associated extrahepatic conditions: immunological disorders, HIV infection, recurrent abdominal infection, medication or toxin, prothrombotic conditions, and genetic disorders. Abbreviations: Cr, creatinine; HIV, human immunodeficiency virus.

Traitement de l'hépatopathie de la Mucoviscidose

L'acide ursodésoxycholique AUCUN BENEFICE

- 22 % des patients atteints de mucoviscidose sont sous UDCA (3 % d'hépatopathie)
- Aucune étude aucune méta analyse ne montre un bénéfice.

Traitement de l'hypertension portale SYMPTOMATIQUE

Comme les autres (bétabloquant quand le poumon le permet), ligature de Varices préventives si nécessaire

Prudence sur le TIPS **Attention de ne pas traiter des images!, ascite refractaire TIPS dans MVPS pas très efficace, donc prudence dans muco le rein!**

La Transplantation hépatique

Traitement de l'hépatopathie de la Mucoviscidose

Les modulateurs de CFTR et l'hépatopathie

Pas de données publiées concernant l'effet bénéfique sur l'hépatopathie

Les questions:

Disparition de l'hépatopathie chez les patients déjà malades?

Pas d'apparition de l'hépatopathie chez les enfants traités par modulateurs de CFTR

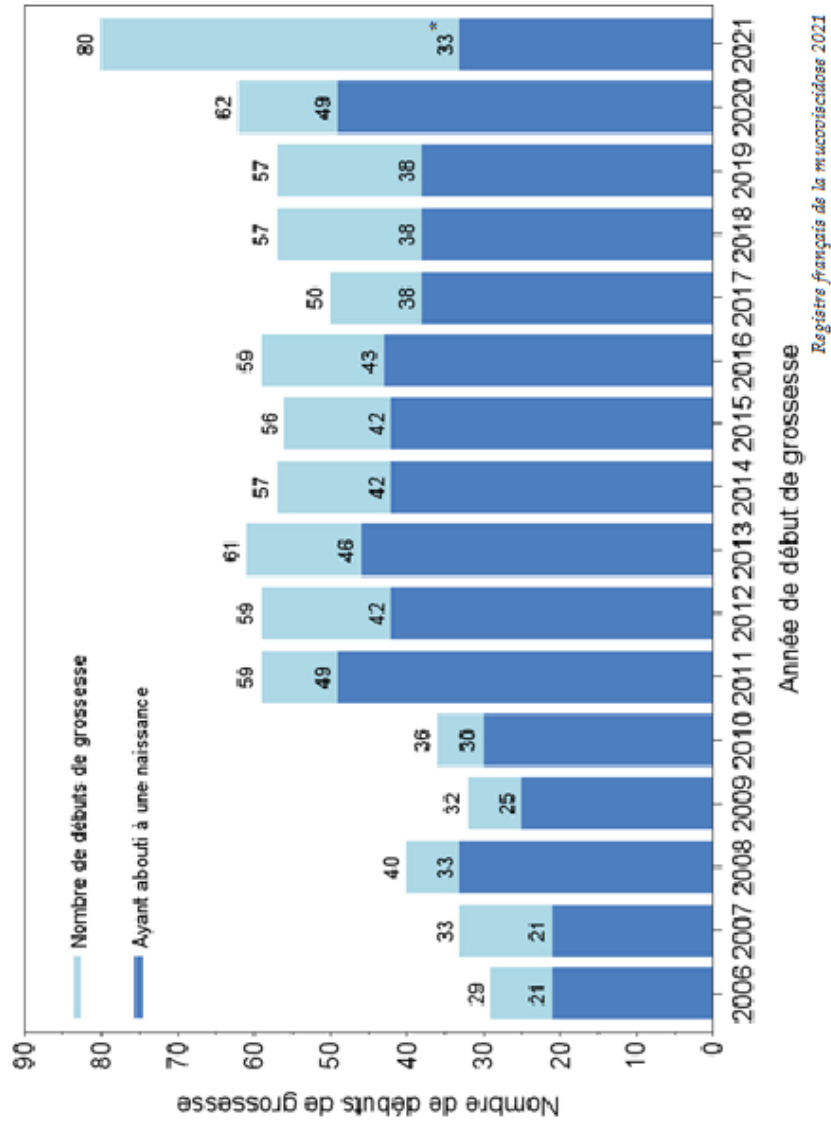
Disparition des calculs???

Toxicité hépatique des modulateurs de CFTR

Le mécanisme

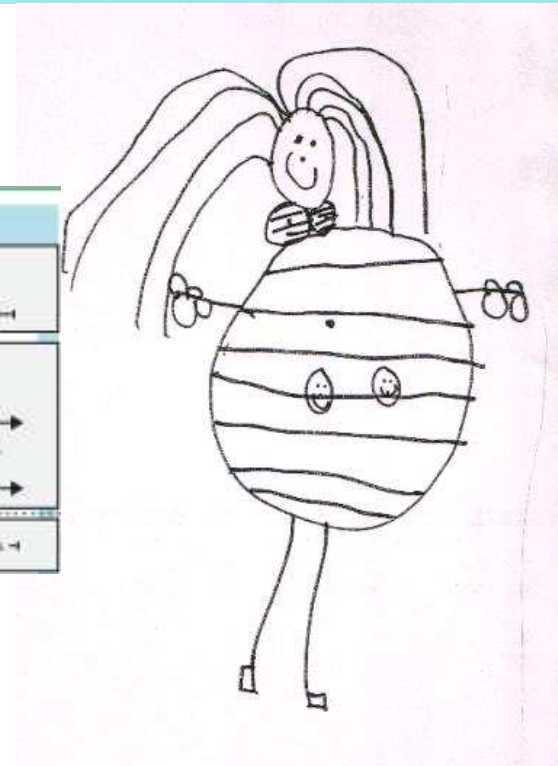
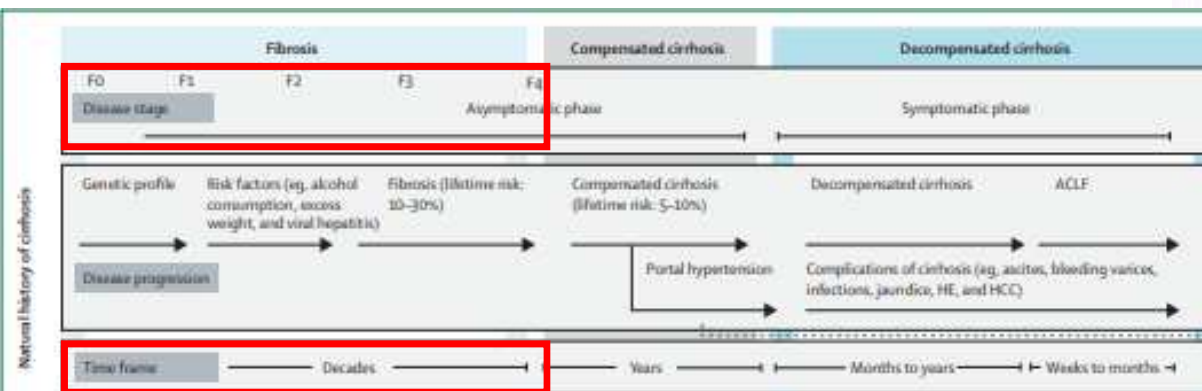
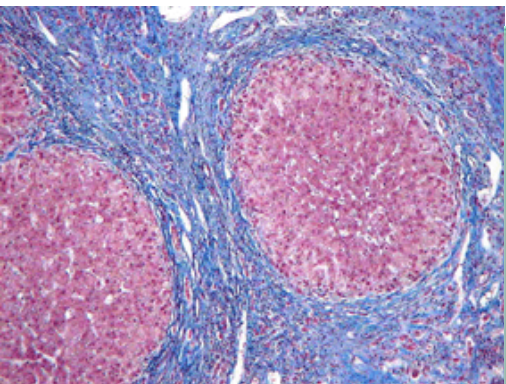
Comment y remédier?

Figure 3.1. Nombre de débuts de grossesse et de naissances, évolution depuis 2006



* Certaines issues de grossesses n'étaient pas connues au moment du recueil des données. Les chiffres donnés pour 2021 ont donc été présentés à titre informatif et ne doivent pas être considérés comme définitifs.

La grossesse chez les patientes mucoviscidose ayant un HTP



Interruption axe hypothalamo-hypophysaire
 Trouble du métabolisme des oestrogènes



Prévalence de la cirrhose chez les femmes en
 âge de procréer 0,045%

Incidence de la cirrhose chez les femmes
 enceintes 1/4500

Trouble de l'ovulation
 Dysménorrhée, Aménorrhée
 hypofertilité

Cirrhose et Grossesse

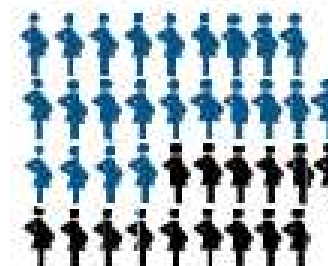
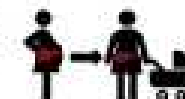
Complications maternelles

- Surmortalité maternelle, prédite par le score de MELD
- Majoration de l'HTP

2013 Egypte*	129 femmes cirrhotiques grossesse	853 femmes cirrhotiques
décès	7,8 %	2,5%
Décompensation hépatopathie	63,6 %	13 %
2000-2017 Ontario**		
Décès	0,3 %	
Décompensation	1,6 % (1,2%-13, 2 %)	

Death and liver-related events to 1-year postpartum are rare

Death or transplant: 0.3%
Decompensation: 1.6%



Variceal Hemorrhage (62%)

Other (38%)
(HRS, HE, Ascites)

More frequent with pre-pregnancy decompensation

Compensated
1.2%



Decompensated
13.2%

Gastroenterology

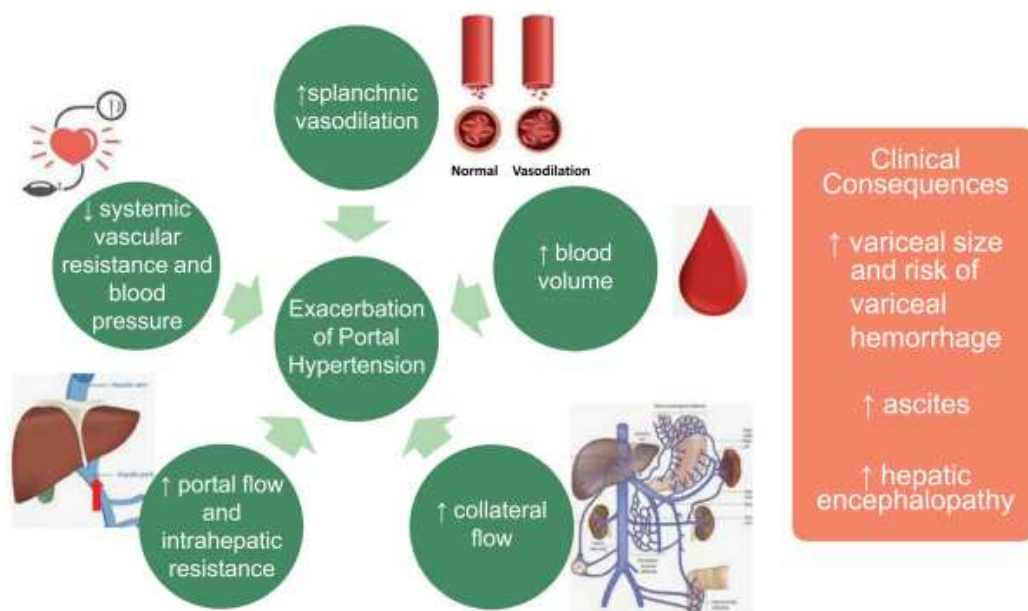
- Westbrook RH et al: Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 694-699
- *Rasheed SM et al: Int j Gynec Obstet 2013;121: 247-251
- **Van der Slink et al. BJOG 2022; 129: 1644-1652

Cirrhose et Grossesse

Complications maternelles: Rupture de Varices oesophagiennes

HEPATOLOGY, Vol. 73, No. 1, 2021

SARKAR ET AL.



Les modifications circulatoires au cours de la grossesse aboutissent à une **Hypercinésie circulatoire** comme au cours de la cirrhose décompensée

FIG. 1. Physiologic changes and resultant portal hypertensive complications in pregnant patients with chronic liver disease. Many of the physiological and hormonal changes that occur in pregnancy mimic those seen in patients with cirrhosis and PHT. The clinical consequences of these changes are the development of *de novo* or worsening varices, ascites, or hepatic encephalopathy.

Cirrhose et Grossesse

Complications maternelles: Rupture de Varices oesophagiennes

Complications de l'hypertension portale

- Risque de rupture de varices oesophagiennes 4 %
 - Surtout après le **deuxième trimestre de grossesse** (faire FOGD si non faite auparavant ou hépatopathie active)
 - Lors de l'accouchement par voie basse (majoration pression abdominale lors des efforts de poussée), utilisation forceps, ventouse
 - Responsable mortalité maternelle 12 %-50 %
 - Plus de mortalité Foetale périnatale
- Prophylaxie Béta-bloquants ou ligature de VO
- Si Rupture de VO, Réanimation, antibiotiques, sandostatine mais pas de terlipressine (diminution perfusion placentaire), ligature, TIPS (en urgences sauvetage)
- Ascite, insuffisance rénale, **syndrome hépato-pulmonaire et hypertension artérielle pulmonaire**
- Rupture anévrysme de l'artère splénique

Cirrhose et Grossesse

Complications maternelles non liées à l'hypertension portale

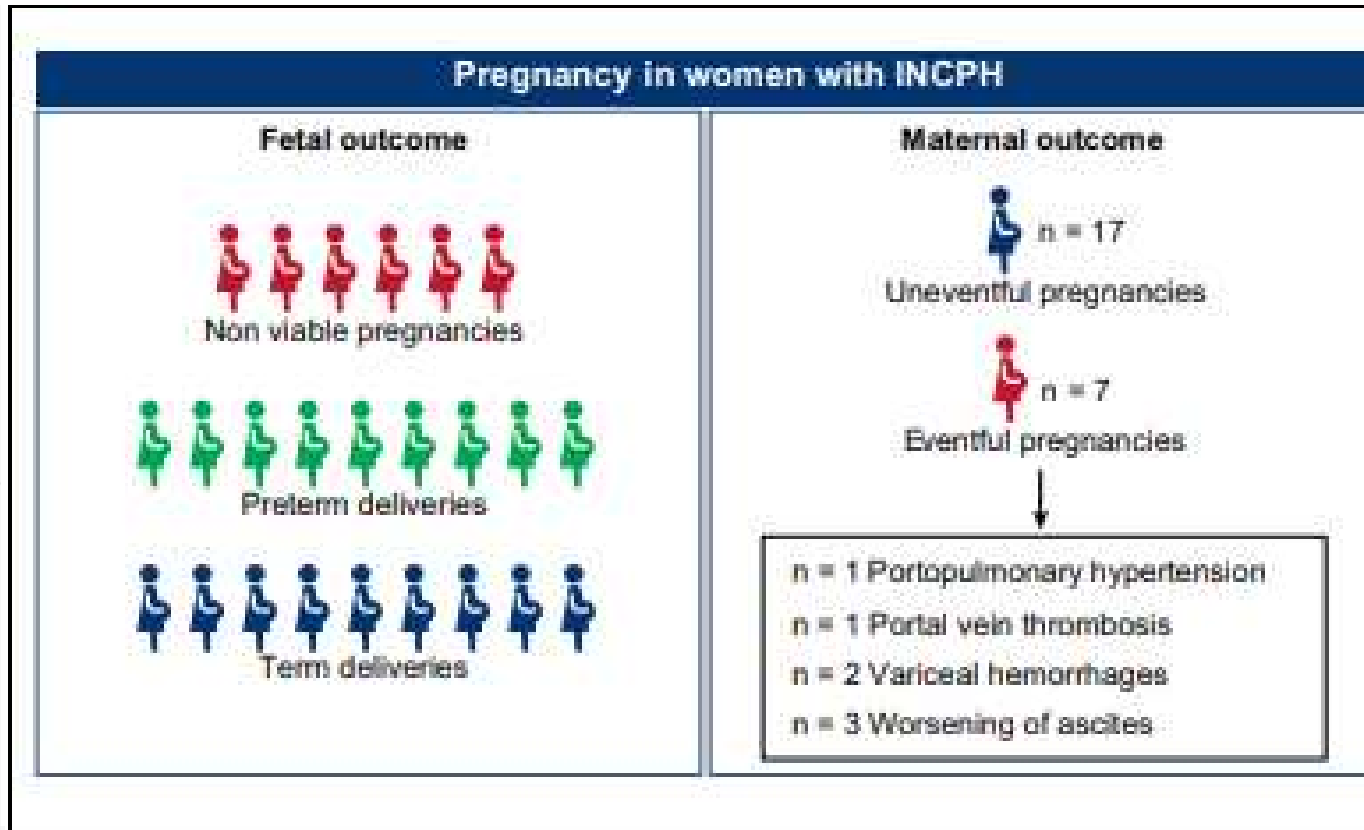
November 2020

Outcomes in Pregnant Women With Cirrhosis 1759

Table 3. Demographics and Maternal and Infant Outcomes in Pregnant Women With Compensated Cirrhosis Compared to Age- and SES-Matched Pregnant Women in the General Population (n = 12,132)

	General population (n = 10,110)	Compensated cirrhosis (n = 2022)	P value ^a
Baseline demographics			
Age, y, median (IQR)	31 (27–34)	31 (27–34)	>.99
Cirrhosis etiology, n (%)			n/a
NAFLD/cryptogenic	—	1436 (71)	
Hepatitis B	—	229 (11.3)	
Hepatitis C	—	136 (6.7)	
ALD	—	109 (5.4)	
Autoimmune/other ^b	—	112 (5.6)	
Maternal outcomes, n (%)			
Hypertensive complications	839 (8.8)	226 (11.2)	<.001
Gestational diabetes	584 (5.8)	120 (5.9)	.781
Intrahepatic cholestasis of pregnancy	47 (0.5)	92 (4.6)	<.001
Antepartum hemorrhage	849 (8.4)	205 (10.1)	.011
Postpartum hemorrhage	578 (5.7)	138 (6.8)	.054
Placental abruption	108 (1.1)	25 (1.2)	.148
Placental previa	90 (0.9)	25 (1.2)	.142
Induction of labor	2454 (24.3)	565 (27.9)	<.001
Forceps/vacuum birth	1444 (14.3)	222 (11.0)	<.001
Cesarean birth	3047 (30.0)	655 (32.4)	.044
Preterm birth (< 37 weeks)	712 (7.0)	228 (11.3)	<.001
Puerperal infections	313 (3.1)	86 (4.2)	.008

Maladie Vasculaire portosinusoidale et Grossesse



Prophylaxie hémorragie
digestives

3 Patientes avaient
des TIPS

10 des Betabloquants

4 des ligatures de VO

21 % de fausses
couches avant 20 SA

Plus de prématurités
(50 %)

Maladie Vasculaire portosinusoidale et Grossesse

Table 3. Gestational course and perinatal complications in 24 pregnancies occurring in women with INCPH.

Weeks' gestation	Number of pregnancies	Mode of delivery	Infant condition
Ectopic pregnancies (13 weeks)	1	-	
<20	4	-	
20-31	2	Caesarean (2)	1 pregnancy termination (Down syndrome), 20 WG (patient 12), 1 healthy, 27 WG (patient 14)
32-36	8	Caesarean (7) Vaginal (1)	6 healthy (patients: 8, 9, 11, 15, 16) 1 died at day 22 with infectious meningitis (patient 10) 1 died at 1 day from unknown cause (patient 15)
≥37	9	Vaginal (3) Caesarean (6)	1 fetal bradycardia (patient 7)

INCPH, idiopathic non-cirrhotic portal hypertension, WG, weeks of gestation.

Grossesse, mucoviscidose avec hépatopathie et HTTP, PMA

Table 2. Materno-fœtal outcomes of *in vitro* fertilisation pregnancies in women with cirrhosis

Patient no.	Aetiology	No. of cycles	Age at IVF	Pre-IVF MELD/ Child Pugh score	Evidence of portal hypertension	Maternal outcomes	Fœtal outcomes
1	AIH	1	31	12/0	Yes		Unsuccessful implantation
2	Cryptogenic	1	35	14/87	No		Unsuccessful implantation
3	AIH	2	38	14/88	Yes	(1) Decompensation, post-partum loss of biochemical response, PPH (2) No decompensation during pregnancy, but PPH, post-partum flare/decompensation	(1) Prematurity: 32 + 6, weight 1970 g (2) Prematurity: 33 weeks, weight 2550 g
4	AIH	2	35	7/45	No		Miscarriages at 8 and 10 weeks
5	AIH	1	29	10/45	No	(1) Stable during pregnancy but significant deterioration 12 months post-partum with death whilst awaiting liver transplantation assessment	(1) Prematurity: 36 weeks, weight 2725 g
6	AIH	2	30	11/45	Yes	(1) Loss of biochemical response during pregnancy with associated decompensation (2) Stable	(1) Prematurity: 27 weeks, cerebral palsy (2) Fœtal loss at 20 weeks from rupture of membranes

AIH, autoimmune hepatitis; IVF, *in vitro* fertilisation; MELD, model for end-stage liver disease; PPH, post-partum haemorrhage.

Les risques liées à l'hépatopathie sont à ajouter à ceux liés à la mucoviscidose et / ou à la transplantation pulmonaire

Quelles limites doit on se donner collectivement?

Safety and efficacy of *in vitro* fertilisation in patients with chronic liver disease and liver transplantation recipients

Conclusions

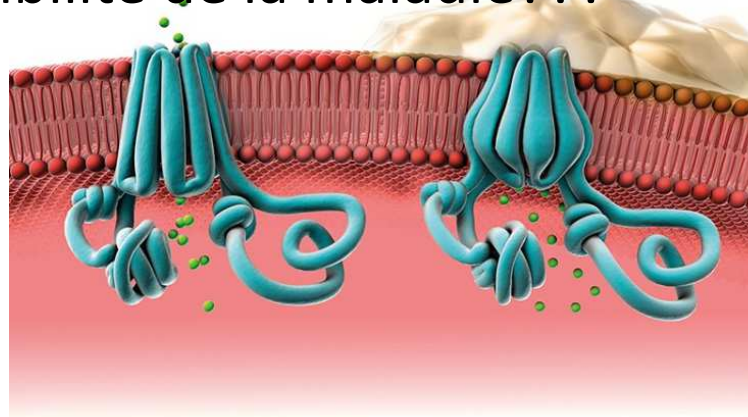
- La mucoviscidose hépatique est associée histologiquement à une cirrhose ou à une Maladie vasculaire porto-sinusoidale dont le mécanisme n'est pas clair (biliaire, vasculaire, lien avec CFTR?)
- La maladie vasculaire portosinusoidale compliquée ou non d'HTP
- La présence d'une atteinte hépatique au stade d'HTP augmente la mortalité des patients atteints de mucoviscidose, mortalité surtout liée à la maladie pulmonaire
- L'évaluation du risque de décompensation de l'HTP n'est pas simple
 - Gradient de pression hépatique peut être normal
 - L'élasticité du foie peut être basse malgré une HTP cliniquement significative
 - La sévérité de la thrombopénie, La fonction rénale, la présence de VO, l'antécédent d'ascite sont certainement de bons facteurs de risque de décompensation dans des situations à risque (grossesse, chirurgie abdominale, transplantation pulmonaire...)

Conclusions (2)

- L'hépatopathie de la mucoviscidose peut s'aggraver chez les adultes avec ou sans transplantation pulmonaire
- L'évaluation de la présence et de la sévérité de l'HTP est primordiale dans des situations à risque de décompensation (transplantation pulmonaire, désir de grossesse) même si on doit utiliser des moyens invasifs
- La mucoviscidose est avant tout une maladie pulmonaire mais les hépatologues peuvent y penser devant une MVPS sans « cause habituelle » ou une maladie biliaire « bizarre ».

Avenir et perspectives

- Toxicité hépatique des modulateurs de CFTR? Leur utilisation au cours de l'Hypertension portale.
- Lithiase biliaire symptomatique et thérapie ciblée
- Traitement par thérapie ciblée des patients greffés pulmonaires avec CFLD +/- HTP
- Que vont nous apprendre les thérapies ciblées sur la mucoviscidose hépatiques? Réversibilité de la maladie???



Remerciements

Patients: Christophe, Isabelle, Gilles, Brice, Marie-Hélène, Stephen dit « carglass », Mathilde, Solène....

CF adults Center: Drs Grenet, De Miranda, Colin de Verdière, Picard, Roux, Stern, Dr Witters

Radiology: Dr Mellot, Pr Vilgrain, Dr Bruno

Intensive Care: Dr Cerf, Dr Parquin, Dr Cuquemelle, Dr Ngo

Thoracic surgery: Pr Sage, Dr Glorion, Dr Puyo+

Liver Transplantation: Pr Durand, Dr Francoz, Dr Roux, Dr Dokmak, Dr Dondero, Dr Sepulveda,

Anesthesiology: Pr Le Guen, Dr Michel-Cherqui, Dr Dumans, Dr Liu...

Pathology: Pr Paradis, Dr Cazals-Hatem, Dr Beaufrère, Dr Bernier

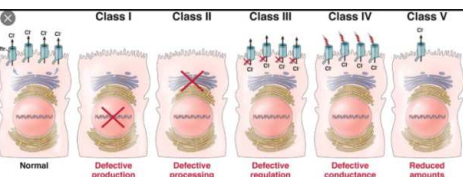


Figure 9.1. Nombre de transplantations par an, depuis 1992

Depuis 1992, 1834 greffes ont été réalisées.

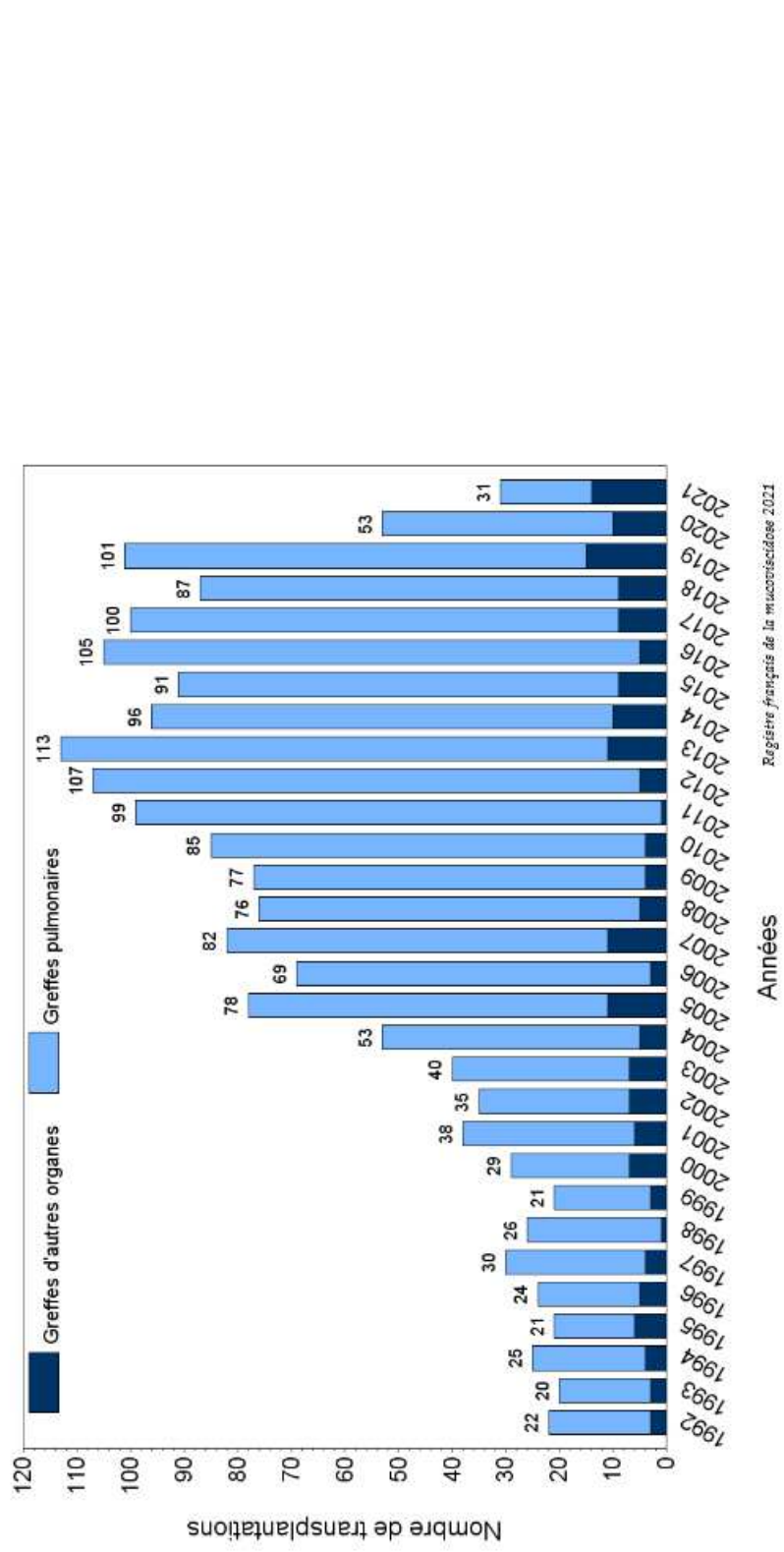
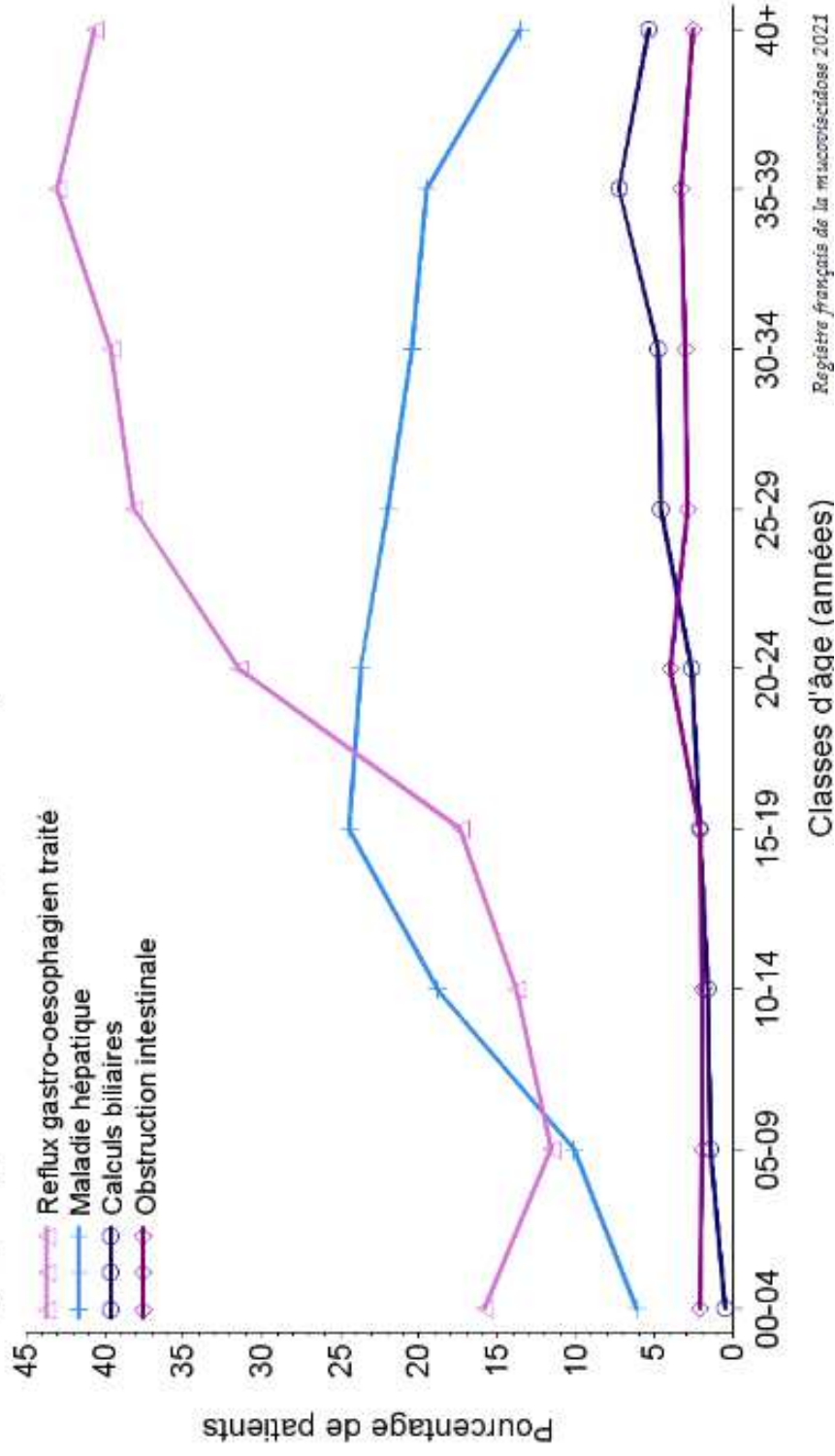


Figure 8.2. Pathologies digestives et hépatiques

Pourcentages par rapport à l'effectif de chaque classe d'âge.



Survie de patients Atteints de Mucoviscidose hépatique au stade de cirrhose (cirrhose histologique ou splénomégalie)

Table 1
Baseline patients characteristics 1st January 2009

	CFC	CF without cirrhosis
N	95	980
Male	52 (55%)	539 (55%)
Age at start (years): median (IQR)	19 (15–25)	22 (15–34)*
Use of pancreas enzymes		
yes	95 (100%)	767 (78%)*
no	0 (0%)	198 (20%)
unknown	0 (0%)	15 (2%)
CF-related diabetes		
yes	24 (25%)	262 (27%)
no	71 (75%)	520 (53%)
unknown		198(20%)
CFTR gene mutations		
Homozygote F508del	59 (62%)	505 (52%)*
Heterozygote F508del	25 (26%)	358 (37%)*
Other mutations	9 (9%)	83 (8%)
Unknown	3 (3%)	34 (3%)
Baseline lung function		
FEV1%(median, IQR)		
<18 years	85 (72.0–92.9)	88 (77.4–97.5)
>18 years	62 (45.6–77.0)	61 (43.3–80.9)
FVC%(median, IQR)		
<18 years	90 (79.6–104.3)	93 (84.8–100.9)
> 18 years	76 (62.9–86.1)	79 (64.6–89.6)
Baseline nutritional status		
Z-score weight for height (SD)		
<18 years	0.0 (–0.6–0.3)	–0.1 (–0.7–0.4)
BMI (median, IQR)		
>18 years	21 (19–23)	22 (20–23)

Medians with interquartile range (IQR: 25th percentile – 75th percentile)

FEV1:forced expiratory volume in 1 s

FVC: forced volume vital capacity

BMI: Body mass index

* P value <.05 was considered statistically significant(Mann-Whitney U test)

BMI et fonction pulmonaire identique dans les 2 groupes

9. Transplantations et chirurgies

20,5%
des patients adultes sont
porteurs d'un greffon

Tableau 9.1. Caractéristiques des patients sur liste d'attente et transplantés

Ont été inclus dans ce tableau les patients vus et/ou décédés en 2021.

	Toutes années confondues	2021
LISTE D'ATTENTE DE GREFFE		
	Tous inscrits	Inscrits en 2021
Nb de patients	65	27
Age moyen et écart-type (années)	37.7 ± 10.0	34.0 ± 11.3
Âges extrêmes (années)	12.8-60.8	12.8-57.6
Décédés sur liste d'attente	2	0
TRANSPLANTATION		
	Tous greffés*	Transplantés en 2021
Nb de patients	955	31
Greffes mono-organes :		
- bi-poumons - N (%)	921 (96.4%)	16 (51.6%)
- foie - N (%)	31 (3.2%)	
- rein - N (%)	84 (8.8%)	14 (45.2%)
- bi-lobaire - N (%)	1 (0.1%)	
- mono-pulmonaire - N (%)	7 (0.7%)	
- îlots pancréatiques - N (%)	1 (0.1%)	
- moelle osseuse - N (%)	1 (0.1%)	
Greffes multi-organes :		
- coeur-poumon - N (%)	19 (2.0%)	
- coeur-poumon / foie - N (%)	2 (0.2%)	
- bi-poumons / foie - N (%)	29 (3.0%)	
- bi-poumons / rein - N (%)	8 (0.8%)	1 (3.2%)
- bi-poumons / îlots de Langherans - N (%)	9 (0.9%)	
- foie / mono-poumon - N (%)	1 (0.1%)	
- foie / pancréas - N (%)	1 (0.1%)	
- foie / îlots pancréatiques - N (%)	1 (0.1%)	
- rein / pancréas - N (%)	3 (0.3%)	
Age moyen (années)	37.9	38.9
Écart-type	10.1	10.9
Âges extrêmes (années)	10.5-72.3	12.8-60.8
Décédés post-greffe	30	2

Registre français de la mucoviscidose 2021

En 2021, 63 patients atteints de mucoviscidose sont vivants avec une greffe de foie, 50 % sont aussi greffés du poumon

La Mucoviscidose Hépatique

Une maladie vasculaire portosinusoidale

Table 2. Criteria in the definition of porto-sinusoidal vascular disorder (adapted from¹⁹).

	Feature of portal hypertension	Histological lesions suggestive of porto-sinusoidal vascular disorder assessed by an expert pathologist
Specific	<ul style="list-style-type: none"> • Gastric, oesophageal, or ectopic varices • Portal hypertensive bleeding • Portosystemic collaterals at imaging 	<ul style="list-style-type: none"> • Obliterative portal venopathy (thickening of vessel wall, occlusion of the lumen, vanishing of portal veins) • Nodular regenerative hyperplasia • Incomplete septal fibrosis (also called incomplete septal cirrhosis); this latter feature can only be assessed on liver explants and not on liver biopsies
Not specific	<ul style="list-style-type: none"> • Ascites • Platelet count <150,000/mm³ • Spleen size ≥13 cm in the largest axis 	<ul style="list-style-type: none"> • Portal tract abnormalities (multiplication, dilatation of arteries, periportal vascular channels, aberrant vessels) • Architectural disturbance: irregular distribution of the portal tracts and central veins • Non-zonal sinusoidal dilatation • Mild perisinusoidal fibrosis



Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension

Roberto de Franchis^{1*}, Jaime Bosch^{2,3}, Guadalupe García-Tsao^{4,5}, Thomas Reiberger^{6,7},
Cristina Ripoll⁸, on behalf of the Baveno VII Faculty⁹



Panel [9] – “Porto-sinusoidal vascular disorder”



- **9.12.** Porto-sinusoidal vascular disorder (PSVD) is a broad clinico-pathological entity encompassing non-cirrhotic portal fibrosis, idiopathic portal hypertension or non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension, and various overlapping histological patterns including nodular regenerative hyperplasia, obliterative portal venopathy, hepatoportal sclerosis, incomplete septal fibrosis. (B,1)

92%

agreement

1. De Gottardi A, et al. Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019; 4(5):399-411.
2. Cazals-Hatem D, et al Obliterative portal venopathy: portal hypertension is not always present at diagnosis. J Hepatol . 2011 Mar;54(3):455-61

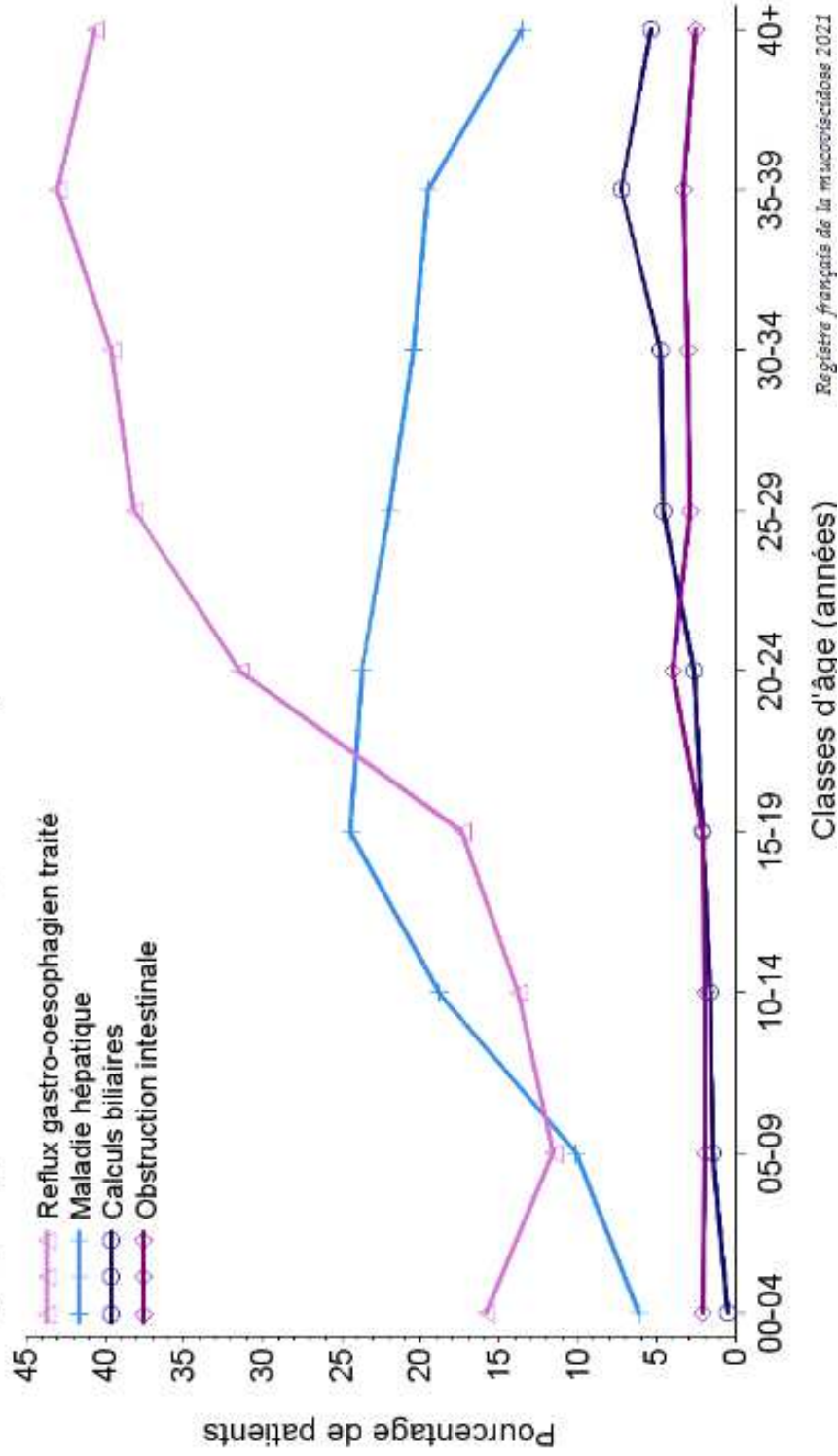
Panel [9] – “Porto-sinusoidal vascular disorder”

- **9.13. PSVD should be considered in the following situations:**
- (i) **signs of portal hypertension contrasting with atypical features for cirrhosis** (*e.g.* HVPG < 10 mm Hg; liver stiffness measurement < 10 kPa; smooth liver surface and no atrophy of segment IV; hepatic vein-to-vein communications; although none of these features is systematically found in PSVD); or
- (ii) liver blood test abnormalities or portal hypertension in a **patient with a condition known to be associated with PSVD** (Table); or
- (iii) **unexplained liver blood test abnormalities** even without signs of portal hypertension. (B,1)

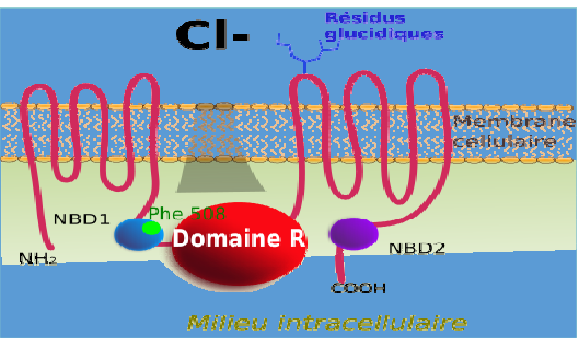
1. Elkrief L, et al, Liver Stiffness by Transient Elastography to Detect Porto-Sinusoidal Vascular Liver Disease With Portal Hypertension. Hepatology. 2021 Jul;74(1):364-378.
2. Seijo Set al. Dig Liver Dis. Role of hepatic vein catheterisation and transient elastography in the diagnosis of idiopathic portal hypertension2012 Oct;44(10):855-60
3. Guido et al. Obliterative portal venopathy without portal hypertension: an underestimated condition. Liver Int . 2016 Mar;36(3):454-60

Figure 8.2. Pathologies digestives et hépatiques

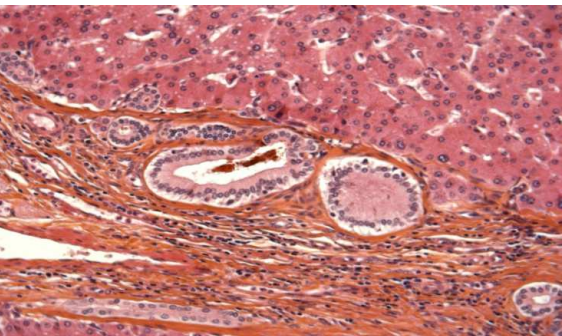
Pourcentages par rapport à l'effectif de chaque classe d'âge.



Mécanisme de l'atteinte hépatique de la Mucoviscidose

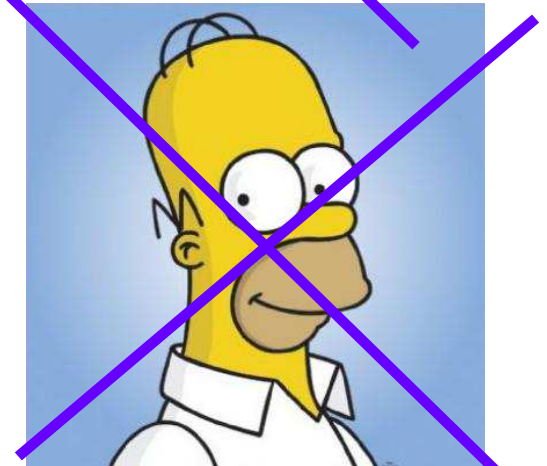


Bouchons biliaires muqueux

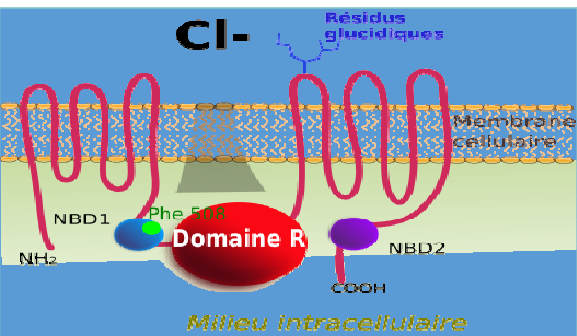


Cirrhose biliaire focale

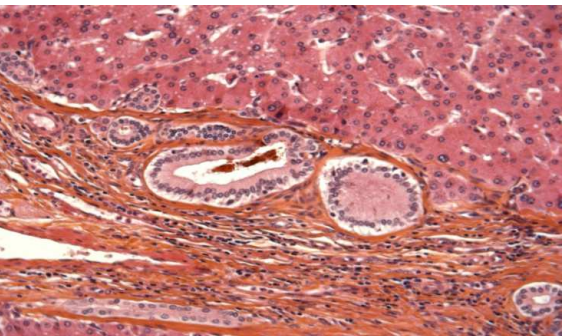
Maladie biliaire



Mécanisme de l'atteinte hépatique de la Mucoviscidose



Bouchons biliaires muqueux



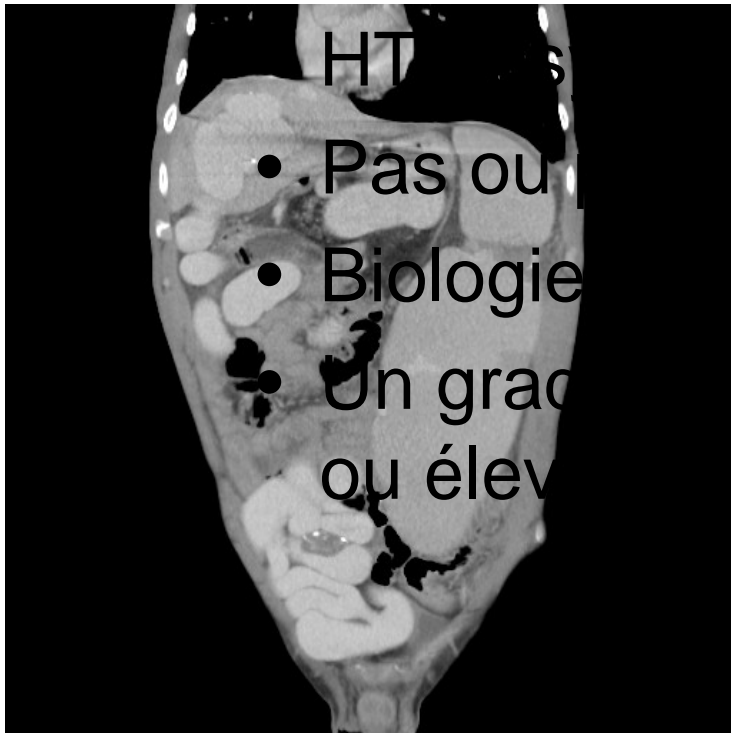
Cirrhose biliaire focale

Y-a-t-il un lien de continuité entre les 2 types d'histologie?

Quel est le rôle de la mutation CFTR? (Cellules biliaires, cellules endothéliales?)

Présentation clinique :

Hypertension portale asymptotique



Courbe survie MVPS après transplantation en fonction pathologie associée et Créatininémie

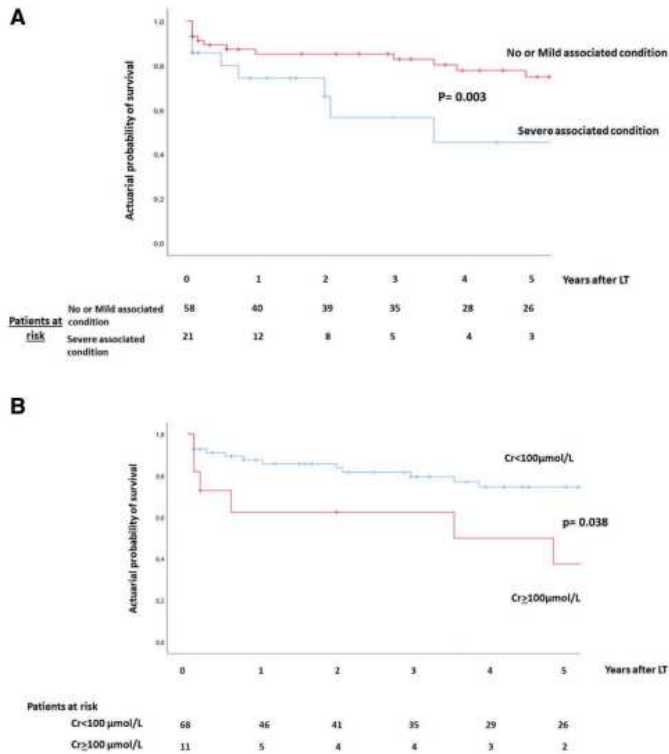


FIGURE 3. A, Actuarial probability of survival according to the severity of associated condition. B, Actuarial probability of survival according to creatinine's 100 μmol/L cutoffs. LT, liver transplantation.

TABLE 3.
Univariate and multivariate analysis

All patients (n = 79)	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Severity of persistent associated condition	3.279 (1.395-7.709)	0.009	4.125 (1.496-11.376)	0.006
CHILD-Pugh Score	0.989 (0.764-1.279)	0.903		
MELD score	1.014 (0.934-1.101)	0.732		
Serum creatinine (μmol/L)a	1.297 (0.942-1.787)	0.112	1.444 (1.001-2.083)	0.05
Serum Bilirubin (mg/dL)a	1.045 (0.984-1.108)	0.149	1.065 (1.007-1.127)	0.029
Serum AST (U/L)	1.003 (0.997-1.010)	0.367		
Serum ALT (U/L)	0.996 (0.988-1.004)	0.137		
Serum GGT (U/L)	1 (0.998-1.003)	0.994		
Serum albumin (g/L)a	0.965 (0.887-1.051)	0.415	0.982 (0.889-1.085)	0.724
Serum sodium (mEq/L)	0.973 (0.842-1.124)	0.710		
Platelet count (×10 ⁹ /L)	1 (1-1)	0.245		
INR	0.889 (0.283-2.794)	0.839		
Hemoglobin (g/dL)	0.937 (0.727-1.209)	0.613		
Leukocytes (×10 ⁹ /L)	1 (1-1)	0.417		
Spleen size (cm)	1.009 (0.854-1.193)	0.915		
Ascites	0.883 (0.381-2.043)	0.772		
Encephalopathy	0.658 (0.289-1.497)	0.325		
Previous portal hypertensive bleeding	1.294 (0.561-2.988)	0.550		
PVTa	1.412 (0.417-4.78)	0.595	1.136 (0.229-5.626)	0.876
TIPS	1.687 (0.573-4.97)	0.370		
Nodular regenerative hyperplasia	1.404 (0.644-3.065)	0.383		
Obliterative venopathy	1.117 (0.501-2.761)	0.639		
Incomplete septal fibrosis	1.171 (0.521-2.603)	0.705		
Gender of the recipient	0.648 (0.285-1.475)	0.297		
Age of the recipient >60 y old	0.758 (0.301-1.914)	0.558		
Year of liver transplant	0.460 (0.152-1.396)	0.170		
Gender of the donor	0.870 (0.355-2.136)	0.761		
Donor age	1 (0.980-1.024)	0.854		
Age of the donor >65 y old	1.684 (0.676-4.195)	0.263		
Type of donor (brain death...)	1.026 (0.299-3.524)	0.968		

*These parameters were included in the multivariate analysis.
Bold values indicate statistically significant.
ALT, AST, ALT, GGT, INR, hazard ratio; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; PVT, portal vein thrombosis; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.