

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2016

2016 TOU3 1501

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Pauline CABARROU

le 22 janvier 2016

Le TIPS réalisé avec prothèse couverte améliore la survie sans transplantation des patients atteints d'une cirrhose compliquée d'une ascite récidivante : résultats d'une étude randomisée multicentrique

Directeur de thèse : Pr Christophe BUREAU

JURY

Monsieur le Professeur Jean-Marie PERON

Président

Monsieur le Professeur Jean-Pierre VINEL

Assesseur

Monsieur le Professeur Louis BUSCAIL

Assesseur

Monsieur le Professeur Christophe BUREAU

Assesseur

Madame le Docteur Marie-Angèle ROBIC

Suppléante

Remerciements

Aux membres du jury, qui sont pour moi des exemples et des références en Hépatogastro-Entérologie.

Aux personnes qui m'ont soutenue pendant ces longues années, à l'hôpital et en dehors.

Table des matières

Première partie : Introduction générale

1. L'Ascite

1.1 Physiopathologie de l'hypertension portale et de la formation d'ascite au cours de la cirrhose

1.1.1 Hypertension portale

1.1.2 Formation et progression de l'ascite

1.2 Traitement de l'ascite

1.3 Ascite réfractaire et ascite récidivante

2. Le TIPS

2.1 Historique

2.2 Techniques

2.3 Complications

2.3.1 Encéphalopathie hépatique post TIPS

2.3.2 Dysfonction du TIPS

2.3.3 Décompensation cardiaque

2.3.4 Autres

2.4. Indications du TIPS

2.4.1 Efficacité prouvée dans des essais contrôlés

2.4.2 Efficacité suggérée dans des séries non contrôlées

2.4.3 Contre indications du TIPS

3. Le TIPS et l'ascite

3.1 Mécanisme d'action du TIPS

3.2 Régression de l'ascite

3.3 Diminution du taux de complications de l'hypertension portale

3.4 Effet sur la qualité de vie

3.5 Amélioration de l'état nutritionnel

3.6 Effet sur le rein

3.7 Effet sur la survie : résultats et critique des essais randomisés et des méta-analyses

Seconde partie : TIPS avec prothèses couvertes vs paracentèses et perfusion d'albumine pour le traitement de l'ascite récidivante

Conclusion

Première partie :

Introduction générale

1. L'ascite

1.1 Physiopathologie de l'hypertension portale (HTP) et de la formation d'ascite au cours de la cirrhose

L'ascite est un épanchement séro-fibrineux au sein de la cavité péritonéale. Au cours de la cirrhose, elle survient seulement lorsqu'une HTP existe. Elle résulte d'une inaptitude à excréter une quantité adéquate de sodium dans les urines, ce qui mène à une balance hydro-sodée positive¹.

Environ 60% des patients atteints d'une cirrhose développent une ascite dans les 10 premières années de la maladie². L'apparition d'une ascite est un élément de mauvais pronostic : la mortalité à un an des patients après un premier épisode est de 15%, et proche de 50% à 5 ans².

1.1.1 Hypertension portale

L'hypertension portale (HTP) est définie par une pression portale supérieure à 10 mmHg ou un gradient de pression porto-systémique (GPS) supérieur ou égal à 5 mmHg. Les varices œsophagiennes et les varices gastriques apparaissent lorsque le GPS est supérieur ou égal à 10 mmHg, et peuvent saigner lorsqu'il est supérieur ou égal à 12 mmHg^{3 4 5}. Le GPS est généralement supérieur ou égal à 10 mmHg chez les patients avec ascite. La cause la plus fréquente d'HTP en France est la cirrhose. L'HTP est la cause directe de l'hémorragie par rupture de varices œsophagiennes ou gastriques et contribue au développement de l'ascite, de l'encéphalopathie hépatique et des complications pleuro-pulmonaires.

L'hypertension portale et la dysfonction circulatoire qui lui est associée sont conditionnées par plusieurs mécanismes intriqués :

- Augmentation des résistances vasculaires intra hépatiques
- Diminution des résistances vasculaires splanchniques et systémiques
- Syndrome hyperkinétique

- Angiogenèse pathologique
- Translocation bactérienne et inflammation

- **Augmentation des résistances vasculaires intra hépatiques**

L'augmentation des résistances vasculaires intra-hépatiques résulte à la fois de modifications architecturales dites « composante fixe » et de la vasoconstriction des sinusoides hépatiques appelée « composante dynamique ».

Modifications architecturales

Les modifications de la structure hépatique observées au cours de la cirrhose sont un dépôt de collagène dans l'espace de Disse (fibrose), des lésions des sinusoides hépatiques (perte de la fenestration sinusoidale, diminution du volume sinusoidal par diminution du nombre et du diamètre des sinusoides⁶), la formation de nodules parenchymateux. Ces modifications peuvent entraîner une élévation de la vitesse du flux sanguin sinusoidal et des contraintes de cisaillement qui conduisent à une altération des cellules endothéliales sinusoidales.

Dysfonction endothéliale hépatique

Certaines cellules se comportent comme des cellules contractiles, sensibles aux vasoconstricteurs, et participent à l'augmentation du tonus vasculaire du foie⁷. Cette composante dynamique et réversible de la résistance intra-hépatique représenterait 30-40% du total de la résistance intra-hépatique⁸. La dysfonction endothéliale est caractérisée par un déséquilibre entre les systèmes vasodilatateur et vasoconstricteur au profit de la vasoconstriction. On observe une diminution de la production et de l'activité des facteurs vasodilatateurs dans la circulation intra-hépatique (monoxyde d'azote principalement)⁷ et une augmentation de la production et de l'activité des facteurs vasoconstricteurs (Endothéline 1, Cyclo-oxygénase 1, Leucotriènes, Thromboxane A2, Angiotensine II...) ^{9 10}.

Les éléments contractiles qui participent au tonus du lit vasculaire hépatique peuvent être situés au niveau du sinusoides hépatique, ainsi qu'au niveau des cellules musculaires lisses des vaisseaux intra-hépatiques (veinules portales, dans les espaces portes). Enfin, une activité contractile est présente également au niveau des cellules étoilées du foie. Ces cellules situées dans l'espace de Disse, avec des

extensions cytoplasmiques intersinusoïdales et péricinusoïdales engainent ces sinusoides et peuvent ainsi réduire leur calibre après contraction. Quiescentes à l'état basal, elles vont être activées par différents stimuli (contraintes de cisaillement, cytokines pro-inflammatoires) et vont ainsi acquérir un phénotype contractile et pro-fibrogénique. Elles seront alors stimulées par des sécrétions paracrines et autocrines, responsables d'une vasoconstriction réversible des sinusoides hépatiques¹¹.

Il a également été montré que dans les cellules endothéliales du foie, il existe une diminution de l'activité de l'eNOS (endothelial Nitric Oxide Synthase)¹². Ce phénomène explique en partie l'augmentation du tonus vasculaire sinusoidal.

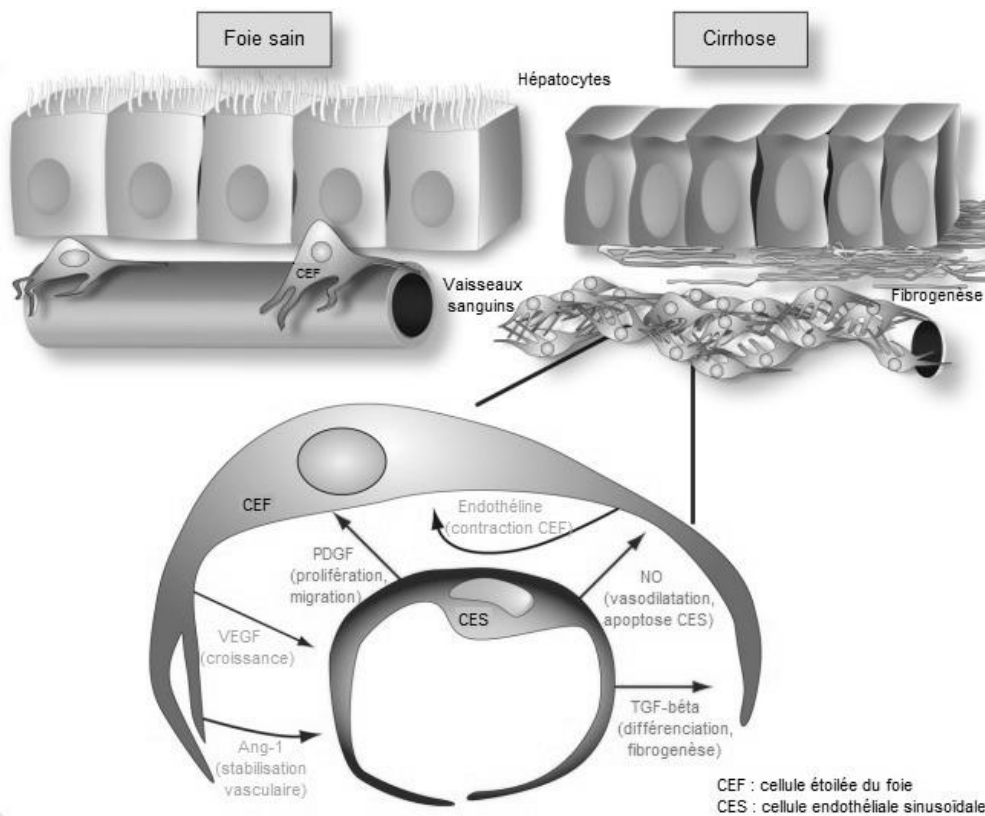


Figure 1 : Remodelage pathologique des sinusoides dans la cirrhose et l'hypertension portale (d'après D Thabut et al¹³)

- Diminution des résistances vasculaires splanchniques et systémiques et syndrome hyperkinétique

La diminution des résistances vasculaires splanchniques et systémiques est à

l'origine du syndrome hyperkinétique, caractérisé par une augmentation de la fréquence cardiaque, une augmentation du débit cardiaque, une diminution de la pression artérielle et une augmentation du volume plasmatique.

Vasodilatation splanchnique

La vasodilatation splanchnique résulte de l'augmentation de la production ou de l'activité des facteurs vasodilatateurs (monoxyde d'azote NO, glucagon, endocannabinoïdes, prostacycline, monoxyde de carbone...) sous l'effet des contraintes de cisaillement, des cytokines pro inflammatoires, des facteurs de croissance vasculaires... Cette vasodilatation est également la conséquence d'une diminution de la réactivité vasculaire aux vasoconstricteurs endogènes⁹.

La vasodilatation splanchnique conduit à une augmentation du débit sanguin splanchnique qui va se traduire en aval par une augmentation du débit sanguin veineux portal. Cela va aggraver l'augmentation de la pression portale, car cette dernière est directement dépendante du débit sanguin portal selon l'analogie hydraulique de la loi d'Ohm : $\Delta P = R \times Q^{10}$, (ΔP étant la variation de pression, R la résistance et Q le débit).

Il se développe également un réseau veineux collatéral porto-systémique.

Baisse des résistances systémiques

La cirrhose et l'hypertension portale sont associées à une diminution des résistances vasculaires systémiques et à une chute de la pression artérielle. Cette vasodilatation est liée à l'activation des NO-synthases systémiques et des cyclo-oxygénases. Au cours de la cirrhose, il existe une augmentation du NO dans la circulation systémique, secondaire à une augmentation systémique de la NO synthase inductible iNOS (suite à une surproduction de TNF- α) et de la NO synthase constitutive cNOS¹⁴. Cette vasodilatation entraîne une augmentation des débits sanguins systémique et splanchnique qui aggrave l'hypertension portale.

Syndrome hyperkinétique

Le syndrome hyperkinétique évolue en trois étapes.

- Dans un premier temps, la diminution des résistances vasculaires systémiques est compensée par l'augmentation du débit cardiaque. La volémie artérielle « efficace » reste normale.

- Au stade de cirrhose décompensée (ascite), la diminution importante des résistances vasculaires systémiques n'est pas compensée par l'augmentation du débit cardiaque, ce qui mène à une « hypovolémie artérielle efficace ». L'hypovolémie artérielle efficace active les barorécepteurs artériels qui vont stimuler le système rénine-angiotensine-aldostérone et le système nerveux orthosympathique, entraînant une rétention rénale hydro-sodée (dans les tubules proximaux et distaux) et la formation d'ascite^{15 16}. Il s'y associe une stimulation réflexe de la sécrétion hypophysaire d'hormone antidiurétique, qui va activer ses récepteurs V2 au niveau des tubes collecteurs rénaux, responsables d'une rétention d'eau libre¹⁷.

- Au stade de cirrhose décompensée avancée (ascite réfractaire), la rétention hydro-sodée est intense en raison d'une hyper-activation neurohumorale très prononcée. Les tubules rénaux ne répondent plus à l'effet des peptides natriurétiques endogènes (ANP, BNP) qui, pourtant, ont des taux circulants très élevés. Le maintien de la pression artérielle dépend de l'action vasoconstrictrice des vasopresseurs endogènes, c'est-à-dire de l'angiotensine II, la noradrénaline et l'hormone anti diurétique¹⁶. Puisque la circulation artérielle splanchnique résiste à l'effet vasoconstricteur de ces vasopresseurs en raison d'une surproduction locale de vasodilatateurs¹⁸, le maintien de la pression artérielle n'est possible que du fait d'une vasoconstriction dans les territoires vasculaires extra-splanchniques (reins, membres, cerveau)¹⁹.

- **Angiogenèse pathologique**

L'angiogenèse pathologique contribue à l'établissement et au maintien d'une angio-architecture anormale du foie. Elle est intimement liée à la progression de la fibrose et de l'inflammation, et donc à l'augmentation des résistances vasculaires intra-hépatiques et de la pression portale²⁰. Elle augmente également le flux sanguin splanchnique, aggrave la circulation hyperdynamique et favorise la création des collatérales porto-systémiques.

Angiogenèse et fibrogenèse hépatiques pathologiques sont stimulées par le Vascular Growth Factor (VEGF), le Placenta Growth Factor (PIGF), le Platelet-derived Growth Factor (PDGF), produits par les cellules endothéliales hépatiques (mécanisme paracrine) et par les cellules étoilées du foie (exprimant le récepteur au Vascular

Endothelial Growth Factor, mécanisme autocrine).

Les néo-vaisseaux intra-hépatiques ne contribuent pas à améliorer la perfusion hépatique efficace, mais perturbent l'acheminement de nutriments et d'oxygène aux hépatocytes, augmentent le recrutement de cellules inflammatoires, ce qui mène à une aggravation de la fibrose et de l'inflammation. La néovascularisation du lit vasculaire mésentérique provoque une augmentation du flux sanguin splanchnique et la formation de collatérales porto-caves²⁰.

• Inflammation

L'inflammation secondaire à la translocation bactérienne et à l'activation du système immunitaire inné favoriserait le développement de l'hypertension portale.

Les arguments qui laissent penser que l'inflammation joue un rôle dans l'aggravation de l'HTP sont :

- l'infection bactérienne augmente la pression portale²¹
- les antibiotiques diminuent la pression portale²²
- les anti TNF-alpha diminuent la pression portale²³

Les troubles de perméabilité de la muqueuse intestinale présents chez le patient atteint d'une cirrhose permettent la translocation bactérienne, c'est à dire le passage de tout ou partie de micro-organismes (endotoxines bactériennes) de la lumière intestinale vers les ganglions lymphatiques et la circulation générale à travers la muqueuse intestinale. Les produits bactériens dérivés de l'intestin (PAMP= Pathogen-Associated Molecular Patterns) stimulent le système immunitaire inné hépatique par la voie de signalisation des Toll-like receptor 4 (TLR-4) qui prédomine dans les cellules étoilées du foie et dans les cellules de Küpffer.

La stimulation des cellules étoilées du foie médiée par le TLR-4 mène à l'activation de ces cellules, qui vont ainsi acquérir un phénotype contractile et fibrogénique. Ces cellules activées vont avoir une action vasoconstrictrice sur les sinusoides hépatiques, vont produire du collagène (fibrose) et des facteurs stimulant l'angiogenèse (VEGF, Angiopoïétine 1).

La stimulation des cellules de Küpffer médiée par le TLR-4 mène à l'activation de ces cellules, par le biais de la sécrétion de cytokines. Les cellules de Küpffer ainsi activées produisent du TGF-béta qui stimule la fibrogenèse, et du TNF-alpha et de l'IL6 qui propagent l'inflammation. Les cellules de Küpffer produisent également des

dérivés réactifs de l'oxygène qui sont à l'origine de l'apparition de dérivés réactifs du nitrogène et de dommages tissulaires locaux²⁴.

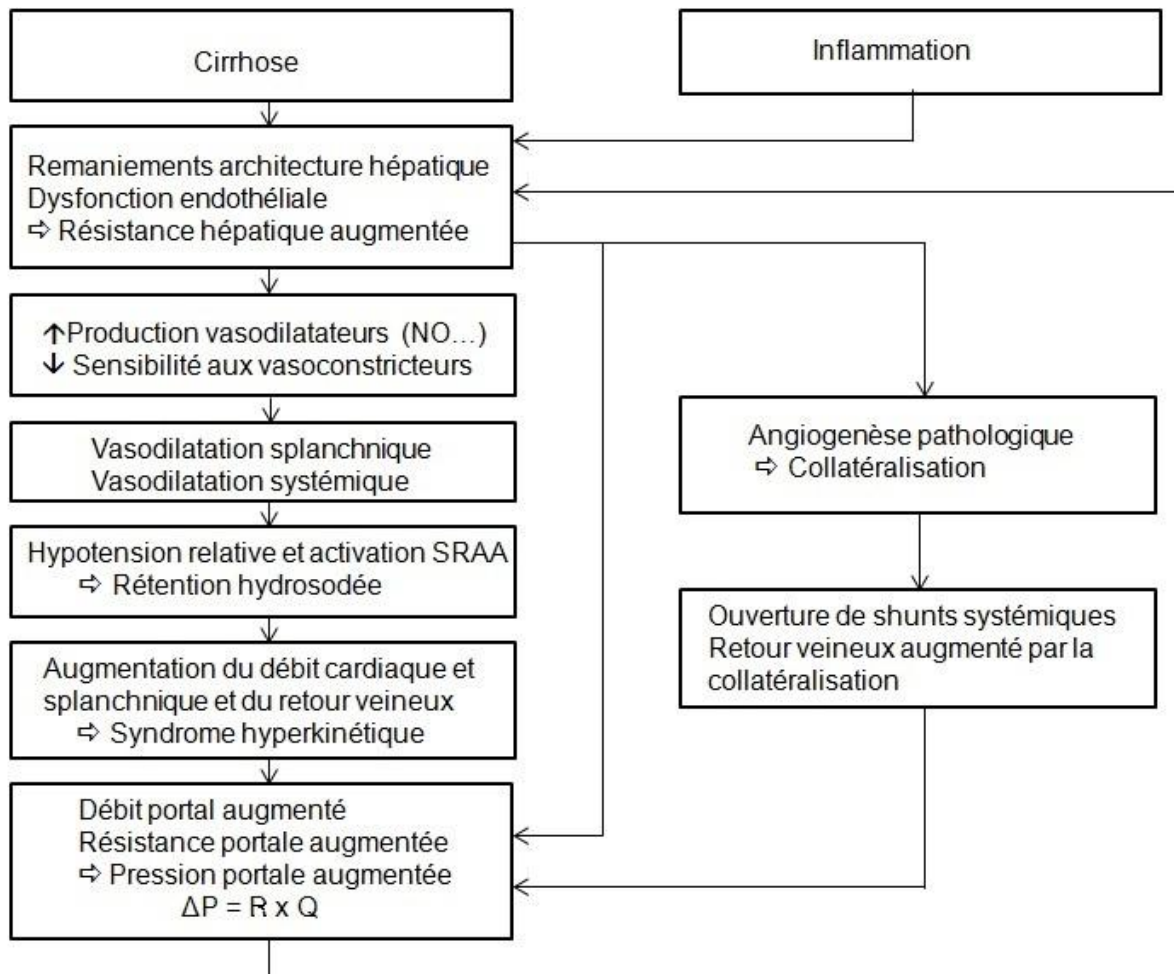


Figure 2 : Physiopathologie de l'hypertension portale au cours de la cirrhose

1.1.2 Formation et progression de l'ascite

- Formation de l'ascite

Plusieurs mécanismes participent à la formation de l'ascite :

- Augmentation des résistances vasculaires intra-hépatiques
- Vasodilatation splanchnique
- Vasodilatation systémique

Augmentation des résistances vasculaires intra-hépatiques

Une résistance accrue à l'écoulement du sang portal au niveau des sinusoides hépatiques conduit au développement de l'hypertension portale sinusoidale. L'augmentation de pression au niveau sinusoidal entraîne la formation d'un épanchement liquidien séro-fibrineux²⁵.

Selon les dernières données de la littérature, l'hypertension sinusoidale initierait une cascade d'évènements menant à la formation d'ascite, mais ne serait pas le facteur dominant de son développement¹⁰.

Vasodilatation splanchnique

La vasodilatation des artéioles splanchnique mène, en aval, à une augmentation de la filtration à travers les capillaires splanchniques. Le système lymphatique n'est pas capable de réabsorber l'intégralité des fluides filtrés qui s'accumulent dans la cavité péritonéale pour former l'ascite²⁶.

Vasodilatation systémique

La vasodilatation systémique entraîne un sous-remplissage relatif de la circulation systémique à l'origine d'une hypovolémie artérielle efficace. Ce phénomène active les systèmes vasoconstricteurs (système Rénine-Angiotensine-Aldostérone, Hormone Antidiurétique, système nerveux végétatif orthosympathique) qui stimulent la réabsorption tubulaire de sodium et d'eau (rétention hydro-sodée) et la vasoconstriction périphérique. Cela favorise la formation d'ascite et l'apparition du syndrome hépato-rénal (diminution du débit de filtration glomérulaire par vasoconstriction rénale).

Le liquide interstitiel en excès se localise de façon prédominante dans la cavité péritonéale parce que la pression interstitielle y est sélectivement augmentée (hypertension portale par bloc intra-hépatique).

• Progression de l'ascite

Plusieurs mécanismes participent à la progression et à la pérennisation de l'ascite :

- Rétention de sodium liée à l'Aldostérone
- Rétention d'eau libre liée à l'hormone antidiurétique
- Déséquilibre entre formation et réabsorption de l'ascite

Rétention de sodium : rôle de l'Aldostérone

Au stade de cirrhose décompensée, la diminution importante des résistances vasculaires systémiques n'est pas compensée par l'augmentation du débit cardiaque, ce qui mène à une hypovolémie artérielle efficace. L'hypovolémie artérielle efficace active des barorécepteurs artériels qui vont stimuler le système rénine-angiotensine-aldostérone et le système nerveux orthosympathique, responsables d'une rétention rénale hydro-sodée (dans les tubules rénaux proximaux et distaux)^{15 16}. L'aldostérone agit sur un récepteur minéralocorticoïde exprimé au niveau du tubule contourné distal du rein qui régule directement l'expression des gènes codants pour les protéines qui contrôlent la réabsorption de sodium et l'élimination du potassium : son action aboutit à une réabsorption active de sodium et passive d'eau, et à une élimination urinaire du potassium.

Rétention d'eau libre : rôle de l'hormone antidiurétique (vasopressine)

Au stade de cirrhose décompensée, l'hypovolémie artérielle efficace entraîne également une stimulation réflexe de la sécrétion hypophysaire d'hormone antidiurétique, qui va activer ses récepteurs V2 au niveau des tubes collecteurs rénaux, à l'origine d'une rétention d'eau libre¹⁷.

Déséquilibre entre formation et réabsorption de l'ascite

Au stade de cirrhose décompensée, la fuite de liquide dans la cavité péritonéale dépasse les capacités du retour lymphatique. Le taux de réabsorption de liquide de la cavité abdominale est lié à la pression intra-abdominale et la capacité maximale de réabsorption à travers la membrane péritonéale chez les patients atteints de cirrhose alcoolique est inférieure à 900 ml/jour²⁷.

1.2 Traitements de l'ascite¹

1.2.1 Grades de l'ascite

On classe l'ascite selon son abondance en 3 grades :

- Grade 1 : Ascite minime, détectable seulement à l'imagerie.

Pas de nécessité de traitement spécifique.

- Grade 2 : Ascite modérée, distension abdominale modérée symétrique.
Traitement par restriction sodée et diurétiques.
- Grade 3 : Ascite abondante/tendue, distension abdominale marquée.
Traitement par paracentèse évacuatrice suivie de restriction sodée et de diurétiques (sauf ascite réfractaire).

1.2.2 Traitement de l'ascite modérée (grade 2)

Le traitement de l'ascite de grade 2 repose sur la restriction sodée et les diurétiques.

- **Restriction sodée**

Une restriction modérée des apports sodés est une composante importante de la prise en charge de l'ascite (apports sodés de 80 à 120 mmol/j qui correspondent à 4,6 à 6,9 g/jour). Cela équivaut à ne pas ajouter de sel dans les aliments et à éviter les plats cuisinés ou aliments riches en sel. Une réduction plus sévère des apports sodés est considérée comme délétère, en particulier du fait de son potentiel anorexigène chez des patients déjà dénutris.

- **Diurétiques**

La rétention hydro-sodée est plutôt liée à une augmentation de la réabsorption sodée au niveau des tubules proximaux et distaux qu'à une diminution de la charge de sodium filtrée. La réabsorption de sodium le long du tubule distal est principalement due à un hyperaldéronisme. Les antagonistes de l'aldostérone (spironolactone) sont donc les diurétiques de choix dans le traitement de l'ascite. Ils peuvent être associés à du furosémide en cas de réponse insuffisante.

Les patients présentant un premier épisode d'ascite doivent être traités par un antagoniste de l'aldostérone (spironolactone) en commençant à la dose de 100 mg/jour et en augmentant progressivement par paliers de 100 mg tous les 7 jours en cas de réponse insuffisante, jusqu'à une dose maximale de 400 mg. Chez les patients qui ne répondent pas suffisamment au spironolactone (perte de poids inférieure à 2 kg par semaine) ou qui développent une hyperkaliémie, un traitement

par furosémide peut y être associé, initialement à la dose de 40 mg, puis augmenté progressivement par paliers de 40 mg jusqu'à une dose maximale de 160 mg¹.

Les patients doivent bénéficier d'une surveillance clinique et biologique régulière afin de vérifier l'efficacité et la bonne tolérance du traitement.

L'objectif est une perte de poids de 500 g/jour en l'absence d'œdèmes et de 1 kg/jour en présence d'œdèmes.

Le but de ce traitement au long cours est d'éviter les récurrences d'ascite avec des doses minimales de diurétiques. Une fois que l'ascite est contrôlée, les doses de diurétiques doivent être réduites dans la mesure du possible.

Les diurétiques doivent être arrêtés en cas d'hyponatrémie sévère (natrémie < 120 mmol/l), d'insuffisance rénale progressive, d'encéphalopathie hépatique ou de crampes musculaires invalidantes. Les antagonistes de l'aldostérone doivent être arrêtés si une hyperkaliémie sévère (kaliémie > 6 mmol/l) apparaît. Le furosémide doit être interrompu en cas d'hypokaliémie sévère (kaliémie < 3 mmol/l).

1.2.3 Traitement de l'ascite abondante (grade 3)

Le traitement de l'ascite de grade 3 repose sur la ponction évacuatrice associée à l'administration d'albumine (8 g/l d'ascite extraite). L'administration d'albumine permet de prévenir la dysfonction circulatoire post paracentèse²⁸. Après ces paracentèses évacuatrices, les patients peuvent recevoir la dose minimale efficace de diurétiques associée au régime hyposodé pour permettre d'éviter ou de retarder une nouvelle accumulation d'ascite.

1.3 Ascite récidivante et ascite réfractaire

1.3.1 Ascite récidivante

L'ascite récidivante est une ascite apparaissant au moins à trois reprises en 12 mois en dépit de la restriction sodée et d'un traitement diurétique approprié²⁹.

1.3.2 Ascite réfractaire

L'ascite réfractaire est définie³⁰ comme une ascite qui ne peut pas être mobilisée ou dont la récurrence précoce (réapparition dans les 4 semaines après évacuation initiale) ne peut être prévenue par les traitements médicamenteux.

L'ascite réfractaire peut être « résistante » ou « intraitable ».

- **Ascite résistante aux diurétiques**

Manque de réponse à la restriction sodée et au traitement diurétique intensif.

Pré-requis³¹ :

- Les patients doivent bénéficier d'un traitement intensif par diurétiques à doses maximales (spironolactone 400 mg/jour et furosémide 160 mg/jour) et d'une restriction sodée (< 90 mmol/jour).

- Manque de réponse : Perte de poids moyenne de moins de 0,8 kg en 4 jours et excrétion sodée inférieure aux apports sodés.

- Récurrence précoce de l'ascite : Réapparition d'ascite de grade 2 ou 3 dans les 4 semaines après évacuation initiale.

- **Ascite intraitable**

Ascite qui ne peut pas être mobilisée ou dont la récurrence précoce ne peut être évitée en raison du développement de complications qui empêchent l'utilisation d'une dose efficace de diurétique :

- Encéphalopathie hépatique

- Insuffisance rénale : l'augmentation de la créatininémie de 100% ou à une valeur ≥ 2 mg/dl impose l'arrêt du traitement, tandis qu'une créatininémie au-delà de 1,5 mg/dl empêche d'augmenter les doses.

- Hyponatrémie sévère : diminution de la concentration sérique de sodium au dessous de 125 mmol/l.

- Hypo ou hyperkaliémie : kaliémie inférieure à 3 mmol/l ou supérieure à 6 mmol/l³¹.

- **Pronostic de l'ascite réfractaire**

Une fois que l'ascite devient réfractaire, la survie médiane des patients est d'environ 6 mois. Pour cette raison, les patients avec ascite réfractaire doivent être évalués pour une transplantation hépatique.

- Traitements de l'ascite réfractaire

Les méthodes pour traiter les patients avec une ascite réfractaire sont :

- la transplantation hépatique
- les paracentèses associées à la perfusion d'albumine avec éventuellement poursuite des diurétiques (s'ils sont efficaces pour induire une natriurèse)
- le TIPS

Transplantation hépatique

Les patients avec ascite réfractaire doivent être évalués pour une transplantation hépatique. Néanmoins, tous les patients ne sont pas éligibles à la greffe du fait de contre indications liées à l'âge ou à des comorbidités. Par ailleurs, la pénurie des greffons et la priorisation selon le score de MELD font qu'un certain nombre de patients ne pourront être transplantés ou le seront après un délai très long. Les patients ayant une cirrhose et une ascite réfractaire peuvent avoir un mauvais pronostic malgré un score de MELD relativement bas (<18)³². Pour ces raisons, d'autres moyens doivent être mis en place chez les non candidats à la transplantation ou chez les patients en attente de transplantation.

Paracentèses associées à la perfusion d'albumine

Les paracentèses répétées sont actuellement le traitement de première ligne de l'ascite réfractaire en raison de leur efficacité et de leur relative innocuité à court terme. L'administration d'albumine prévient l'apparition d'une dysfonction circulatoire post paracentèse²⁸.

Les diurétiques sont dans la plupart des cas inefficaces ($>90\%$) pour prévenir ou retarder la récurrence de l'ascite après paracentèse. Les diurétiques doivent être arrêtés chez les patients présentant des complications liées à ce traitement. Chez les autres patients, le traitement par diurétiques peut être poursuivi si l'excrétion de sodium urinaire sous diurétiques est supérieure à 30 mmol/jour.

TIPS

Le TIPS est efficace dans la prise en charge de l'ascite réfractaire mais associé à un risque augmenté d'encéphalopathie hépatique. Le bénéfice sur la survie reste marginal.

Les recommandations actuelles de l'EASL précisent que « le TIPS est à envisager chez les patients qui nécessitent des paracentèses fréquentes ou chez qui les paracentèses sont inefficaces (en raison d'une ascite localisée). Le TIPS ne peut pas être recommandé chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère (bilirubinémie > 5 mg/dl, INR > 2, score de Child > 11, encéphalopathie hépatique actuelle de grade 2 ou encéphalopathie hépatique chronique), infection active concomitante, insuffisance rénale progressive, maladies cardio-pulmonaires sévères»¹.

Autres

Le système Alpha-pump[®] est une pompe implantable qui extrait automatiquement le liquide d'ascite de la cavité péritonéale et qui le dirige vers la vessie, d'où il est éliminé lors des mictions. La faisabilité a été montrée dans une étude pilote récente. La pompe extrait 90% du volume de l'ascite et réduit significativement le nombre de paracentèses mensuelles (0,2 [0-4] vs 3,4 [1-6] par mois, $p < 0,01$)³³. Une étude randomisée européenne (Alpha-pump vs poursuite des paracentèses) pour déterminer le bénéfice sur la qualité de vie et les complications vient de se terminer.

2. Le TIPS

2.1 Historique du TIPS³⁴

- 1969 : Rösch et son équipe sont les premiers à décrire une technique interventionnelle pour établir une dérivation porto-systémique intra-hépatique par voie transjugulaire chez le chien grâce à des coils recouverts de silicone. Ceux-ci se ferment en moins de 2 semaines.

- Fin des années 70 : Burgener et Gutierrez créent des trajets de dérivations intrahépatiques chez des chiens atteints d'hypertension portale. Ceux-ci se ferment en moins d'une semaine.

- 1982 : Colapinto³⁵ et Gordon³⁶ sont les premiers à appliquer cette technique chez l'Homme. Les résultats à long terme restent mauvais et la plupart des patients ont une récurrence hémorragique.

- Milieu des années 80 : Palmaz invente les prothèses métalliques expansibles qui permettent d'atteindre des taux plus élevés de perméabilité à court terme chez des chiens cirrhotiques.

- 1988 : "Projet TIPS" de Fribourg³⁷. La première création de TIPS avec mise en place d'une prothèse métallique type Palmaz est réalisée à Fribourg. Les interventions de pose de TIPS durent alors en moyenne 8 heures.

Parmi les 10 patients avec tentative de création de TIPS en 1988, la prothèse peut être mise en place avec succès chez 7 patients, 2 d'entre eux meurent précocement.

- 1990 : amélioration de la technique de ponction de la veine porte avec le repérage échographique. Les procédures de pose de TIPS peuvent être réalisées en 1 à 2 heures, avec un taux de complications beaucoup plus faible.

- Fin des années 90 - début des années 2000 : études randomisées qui évaluent le TIPS avec des prothèses non couvertes dans plusieurs indications,

résolution progressive des problèmes techniques.

- Années 2000 : Apparition des prothèses couvertes

- 2004 : 1^{ère} étude randomisée qui montre la supériorité des prothèses couvertes³⁸

- 2010 : 1^{ère} étude randomisée qui montre un bénéfice de survie des patients traités par TIPS pour hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes³⁹

2.2 Technique⁴⁰

La mise en place d'un TIPS se fait sous anesthésie générale ou sous sédation en radiologie vasculaire.

Avant la procédure :

- L'ascite doit être évacuée la veille pour améliorer les conditions ventilatoires, diminuer l'angle entre la veine cave inférieure et les veines hépatiques et améliorer la qualité des images radiographiques.

- Les paramètres de la coagulation doivent être corrigés si le taux de plaquettes est inférieur à 50 G/l et le taux de prothrombine est inférieur à 50 %. Des culots sanguins sont réservés.

- **Cathétérisme d'une veine hépatique**

Le geste est réalisé de préférence par abord veineux jugulaire interne droit. Un fil guide puis un cathéter sont descendus jusqu'à l'une des veines hépatiques (via la veine cave supérieure, puis l'oreillette droite, puis la veine cave inférieure).

- **Ponction d'une branche portale**

La réalisation d'une opacification par le cathéter bloqué dans la veine hépatique permet d'opacifier de façon rétrograde les sinusoides et la branche portale.

L'aiguille à ponction est avancée dans le foie en direction de la cible portale. Une

aspiration douce est exercée jusqu'à obtention d'un retour sanguin. L'opacification confirme la réussite de la ponction de la branche portale. Le guidage échographique est très utile pour cette étape.

- **Portographie, mesure du gradient de pression porto-systémique**

Une portographie est réalisée avec la gaine de l'aiguille, complétée par une mesure de la pression dans le réseau portal d'une part et dans la veine cave inférieure d'autre part. Cette portographie permet de mesurer la longueur du trajet intra-hépatique pour choisir une endoprothèse de taille adaptée.

- **Dilatation du trajet intra-parenchymateux et de la paroi des deux veines ponctionnées** par une sonde à ballonnet (de 10 mm de diamètre en général)

- **Déploiement d'une endoprothèse couverte**

Les deux centimètres les plus distaux de l'endoprothèse ne sont pas couverts afin de ne pas obstruer la branche portale dans laquelle est implantée l'endoprothèse. La jonction entre les segments couverts et non couverts, repérée par une bague radio-opaque, est positionnée en regard du point de ponction de la veine porte. La partie non couverte est alors déployée par retrait de l'introducteur. Après vérification du bon positionnement de la bague métallique, par opacification via l'introducteur, la portion couverte est déployée, puis le trajet intra-parenchymateux dilaté pour modeler la prothèse à son diamètre nominal.

- **Portographie de contrôle, réévaluation du gradient de pression porto-systémique**

Une portographie est réalisée après déploiement et modelage de l'endoprothèse, pour vérifier la perméabilité du shunt, la redirection du flux vers le foie et non vers les collatérales porto-systémiques, et l'absence de complication locale (thrombose post-cathétérisme, dissection). Le flux portal intra-hépatique est inversé, le sang apporté

au foie par l'artère repart par les branches portales vers le TIPS et le cœur.

Le gradient porto-systémique est mesuré, idéalement inférieur à 12 mmHg dans les indications d'ordre hémorragique. Lorsque l'indication du TIPS est une ascite réfractaire, il est recommandé d'obtenir un gradient inférieur à 8 mmHg⁴¹.

2.3 Complications

2.3.1 Encéphalopathie hépatique (EH) post TIPS

- Définition, classification

L'EH est une dysfonction cérébrale liée à une insuffisance hépatique et/ou à des shunts porto-systémiques. Elle peut se manifester par un large spectre d'anomalies neurologiques ou psychiatriques qui vont des troubles infracliniques au coma.

L'EH clinique est une complication fréquente de la cirrhose décompensée qui atteint 30 à 40% des cirrhotiques. On estime également que 20 à 80% des patients avec cirrhose présentent une forme infraclinique d'altérations neuropsychologiques que l'on nomme l'encéphalopathie hépatique minimale⁴². L'EH altère lourdement la qualité de vie et est associée à une mortalité accrue.

Le diagnostic d'EH clinique repose sur l'examen clinique. Tout trouble neuropsychologique du cirrhotique doit évoquer une EH. L'astérisis constitue un signe clinique typique.

Le diagnostic d'EH minimale est plus difficile et fait appel à des tests spécifiques, dont les plus utilisés sont : le PHES test (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score test), le test CFF (Critical Flicker Frequency), l'application pour smartphone EncephalApp-Stroop Test.

La gravité d'un épisode d'EH est classifiée selon les critères de West Haven⁴³ :

- EH minimale: Altération des tests psychométriques ou neuropsychologiques sans preuve clinique de changement mental
- Grade 1 : Léger ralentissement, euphorie ou états anxieux, baisse de l'attention, troubles du rythme nyctéméral, difficultés de calcul pour les additions et les soustractions

- Grade 2 : Léthargie ou apathie, désorientation temporo-spatiale, altérations de la personnalité, comportement inadéquat, dyspraxie, astérisis franc
- Grade 3 : Somnolence allant jusqu'à un état de demi-stupeur, mais réaction aux stimuli verbaux, confusion, désorientation sévère, comportement bizarre
- Grade 4 : Coma, absence de réaction aux stimuli verbaux ou douloureux

Selon son évolution dans le temps, l'EH pourra être :

- épisodique
- récidivante : épisodes d'EH à intervalles rapprochés de moins de 6 mois
- persistante : altérations du comportement toujours présentes, entrecoupées de rechutes d'EH cliniques plus sévères.

• Incidence

Une analyse de la littérature sur le TIPS pour le traitement de l'ascite réfractaire incluant 16 études montre une incidence d'EH de 32%⁴⁴. L'incidence peut varier de 15 à 50%, ce nombre étant fortement influencé par la sélection des patients adoptée dans l'étude⁴⁵ et par la détermination de l'examineur à faire le diagnostic d'EH.

Dans les méta-analyses d'essais randomisés qui comparent TIPS et traitement médical pour les hémorragies par rupture de varices gastro-œsophagiennes, l'incidence d'EH est supérieure chez les patients qui reçoivent un TIPS^{46 47 48}. Pour l'indication d'ascite, une méta-analyse récente des données individuelles de patients montre que la probabilité cumulative de développer un premier épisode d'EH pendant le suivi n'est pas significativement différente entre le groupe TIPS et le groupe paracentèse⁴⁹. Cependant, les patients du groupe TIPS avaient significativement plus d'épisodes d'EH en ce qui concerne le nombre total d'épisodes d'EH (1,13+/-1,93 vs 0,63 +/-1,18, p=0,006) et le nombre d'épisodes sévères d'EH (0,68+/-1,0 vs 0,24+/-0,50, p=0,008).

Le premier épisode d'EH survient chez près de ¾ des patients dans les 3 mois après la mise en place du TIPS⁴⁵.

L'utilisation d'une prothèse couverte pour la création du TIPS est associée à une incidence d'EH similaire^{50 51}, voire plus basse^{38 52} que celle observée avec une prothèse non couverte. Le shunt permanent ne peut donc être la seule explication à l'augmentation théorique de ce risque.

- **Physiopathologie**

La physiopathologie de l'EH n'est pas complètement élucidée, mais est influencée par le degré d'insuffisance hépatique et l'existence de shunts porto-systémiques⁵³.

Des produits de dégradation neurotoxiques issus de l'intestin atteignent directement le cerveau par des shunts porto-systémiques après dégradation insuffisante dans le foie. Parmi ces produits, l'ammoniac semble jouer un rôle majeur; il est fabriqué par des bactéries dans le côlon sous forme de produit de dégradation de substances azotées ou par les entérocytes sous forme de produit du métabolisme de la glutamine. En plus de l'ammoniac, des cytokines et des substances apparentées aux benzodiazépines sont tenues responsables de la neurotoxicité.

- **Facteurs de risque d'EH post TIPS**

Les trois principaux facteurs de risques d'EH post TIPS identifiés dans une méta-analyse récente⁴⁵ sont :

- un âge supérieur ou égal à 65 ans
- un antécédent d'encéphalopathie hépatique
- un score de Child supérieur ou égal à 10

Les autres facteurs significativement associés à la survenue d'EH post TIPS en analyse multivariée dans les 30 études incluses dans cette méta-analyse sont : une diminution de la perfusion portale avant le TIPS, une étiologie non éthylique de la cirrhose, une hypoalbuminémie, une créatininémie élevée, une hyponatrémie, une urémie élevée, un gradient porto-systémique après shunt bas, une hémorragie digestive avant le TIPS, une récurrence d'hémorragie digestive post-TIPS.

Une étude prospective récente montre que l'EH minimale pré TIPS diagnostiquée par CFF est associée à la survenue d'EH clinique post TIPS⁵⁴.

- **Evolution**

Dans le cas des prothèses non couvertes, l'EH post TIPS survient généralement durant les premiers mois suivant la création du TIPS puis s'améliorerait en général avec le temps, en raison du développement d'une sténose de la prothèse, mais peut réapparaître après la révision du TIPS.

Dans le cas des prothèses couvertes, la survenue d'EH post TIPS ne semble pas

limitée aux premiers mois suivant la mise en place du TIPS, ce qui peut s'expliquer par un taux très bas de dysfonction de shunt et donc par une perméabilité constante du shunt⁵⁵.

- **Traitement de l'EH post TIPS**

Ces épisodes sont la plupart du temps peu sévères mais peuvent nécessiter une hospitalisation.

Dans la majorité des cas, ces épisodes régressent rapidement sous traitement médical : traitement des éventuels facteurs précipitants (infection, hémorragie, insuffisance rénale, iatrogénie, déshydratation, troubles hydro-électrolytiques,...) associé à du lactulose.

Dans certains cas, une encéphalopathie hépatique récidivante ou persistante peut apparaître, nécessitant une réduction du diamètre du shunt pour obtenir la résolution des symptômes.

La mise en place d'une prothèse de réduction en forme de sablier couverte de PTFE à l'intérieur de la prothèse d'origine mène à une augmentation immédiate du gradient de pression porto-systémique et à une amélioration de l'EH à long terme⁵⁶. Une autre méthode consiste à placer une prothèse couverte et une prothèse non couverte côte à côte dans la lumière de la prothèse d'origine. La prothèse couverte est déployée en premier et va rester perméable. La prothèse non couverte est déployée ensuite pour comprimer la prothèse couverte et ajuster ainsi le volume du flux traversant la prothèse couverte⁵⁷.

- **Prévention de l'EH post TIPS**

La prévention de ces épisodes d'EH se fait principalement par une sélection rigoureuse des patients bénéficiant du TIPS.

Aucun traitement médicamenteux (Lactulose ou Rifaximine) n'a pour l'instant fait la preuve de son efficacité dans la prévention de l'EH post TIPS⁵⁸.

Des prothèses de diamètre inférieur sont parfois utilisées pour tenter de diminuer le risque d'EH post-TIPS. Certains auteurs proposent d'utiliser une prothèse de diamètre nominal 10 mm mais de le dilater seulement à 8 mm pour diminuer le risque d'EH³⁴, la prothèse pouvant être dilatée au ballon à son diamètre nominal par la suite en cas de mauvais contrôle des symptômes liés à l'HTP. Cependant, une

étude rétrospective récente suggère que les prothèses auto-expansives d'un diamètre nominal de 10 mm ne gardent pas le diamètre réduit du départ et s'expandent progressivement pour atteindre leur diamètre nominal⁵⁹. Par ailleurs, aucune différence significative n'est observée pour les taux d'EH et d'insuffisance hépatique post-TIPS entre le groupe des patients avec prothèse sous-dilatée et celui des patients à prothèse dilatée à sa valeur nominale.

Un essai contrôlé randomisé récent⁶⁰ ne montre pas de différence significative d'incidence d'EH entre des TIPS de 8 mm et de 10 mm de diamètre. Cette étude est néanmoins limitée par la disparité des indications de TIPS et par l'arrêt prématuré de l'étude en raison d'une efficacité insuffisante des prothèses de 8 mm de diamètre : le nombre de sujets nécessaire pour étudier une éventuelle différence de survenue d'EH entre les deux groupes n'a pas été atteint, la question n'est donc pas résolue.

Un essai contrôlé randomisé récent⁶¹ montre que l'incidence d'EH est significativement plus faible quand le TIPS est mis en place dans la branche portale gauche par rapport à la branche portale droite. Par ailleurs, les hospitalisations sont significativement moins fréquentes, les coûts liés au TIPS plus bas pour un taux de récurrence hémorragique similaire.

- Effet «paradoxal» du TIPS sur l'EH

Une étude rétrospective utilisant le test CFF a montré une stabilité des valeurs de ce test chez les patients du groupe contrôle (sans TIPS), alors que les patients qui ont eu un TIPS n'avaient pas de modification des valeurs du CFF dans 44% des cas, avaient une aggravation dans 35% des cas et une amélioration dans 21% des cas⁶². Alors que l'on s'attend à ce que les principaux facteurs induisant une EH (fonction hépatique, perfusion hépatique) se détériorent après la mise en place du TIPS, certains facteurs secondaires peuvent s'améliorer : fonction rénale, natrémie, pression artérielle moyenne, statut nutritionnel. Cela explique pour partie les résultats, encore une fois différents, entre les études.

- Limites de l'évaluation de l'EH dans les essais cliniques

La majorité des études n'ont pas été réalisées pour étudier l'EH en tant que critère de jugement principal. Le calcul de l'effectif nécessaire n'a donc pas été réalisé pour mettre en évidence une éventuelle différence de survenue d'EH entre les

différents groupes de traitement, d'où un risque de manque de puissance pour ce critère.

La sélection des patients candidats au TIPS varie beaucoup selon les essais et peut être responsable de grandes disparités dans les résultats ayant trait à l'EH. Les critères d'inclusion peuvent être divers : hémorragie sur rupture de varices gastro-œsophagiennes récidivante ou non contrôlable (TIPS de sauvetage), ascite réfractaire ou récidivante, hydrothorax, Budd Chiari... Les critères d'exclusion des patients ne sont pas non plus les mêmes selon les études : les études les plus anciennes incluent souvent des patients aux antécédents d'EH, âgés, ou à très mauvaise fonction hépatique, qui représentent la population la plus à risque d'EH post TIPS⁴⁵.

L'évaluation de l'EH post TIPS est souvent réalisée par des mesures subjectives (critères de West Haven), par un investigateur qui connaît le groupe de traitement du patient (pas d'aveugle), ce qui peut être à l'origine de biais majeurs de mesure et de jugement.

Enfin, les études de cohorte prospectives peuvent être biaisées en comparant un recueil rétrospectif des antécédents d'EH avant le TIPS avec une évaluation prospective des épisodes d'EH réalisée après la mise en place du TIPS.

2.3.2 Dysfonction du TIPS

- Critères définissant une dysfonction de TIPS

Il n'existe pas de consensus sur les critères définissant une dysfonction de TIPS. Les plus couramment utilisés sont⁶³ :

- Une récurrence des complications de l'HTP pour lesquelles le TIPS a été posé
- Un gradient porto-systémique supérieur à 12 mmHg
- Un degré de sténose supérieur ou égal à 50% de la lumière du TIPS

Le taux de perméabilité primaire du TIPS est le taux de perméabilité sans révision du TIPS.

Le taux de perméabilité secondaire du TIPS est le taux de perméabilité global,

incluant les TIPS dont la perméabilité a été restaurée par révision/angioplastie du TIPS.

- Incidence

Les TIPS réalisés avec des prothèses non couvertes ont un taux de dysfonction très élevé de plus de 50% à 1 an^{64 65 66}, ce qui conduit à des récives cliniques fréquentes et à de multiples révisions pourvoyeuses de risques et de coûts supplémentaires.

Dans un essai randomisé³⁸ comparant TIPS avec prothèse non couverte versus TIPS avec prothèse couverte, le taux de dysfonction des prothèses non couvertes à 1 an était de 44% versus 13% pour les prothèses couvertes. Le taux de perméabilité primaire des prothèses non couvertes à 2 ans était de 36% versus 76% pour les prothèses couvertes. Cette amélioration technique était associée à une amélioration clinique avec moins de complications liées à l'HTP, sans augmentation du risque d'encéphalopathie hépatique.

Dans une étude rétrospective récente évaluant la perméabilité à long terme des TIPS créés avec des prothèses couvertes, les taux de perméabilité primaire à 2, 4 et 6 ans étaient respectivement de 74%, 62% et 50%. Les taux de perméabilité secondaire à 2, 4 et 6 ans étaient respectivement de 99%, 93% et 85%⁶⁷.

2.3.3 Décompensation cardiaque

- Incidence

La décompensation cardiaque post-TIPS surviendrait chez 12% à 13% des malades⁶⁸.

- Physiopathologie

Plusieurs facteurs favorisent la survenue d'une insuffisance cardiaque après un TIPS chez le patient atteint de cirrhose :

- Augmentation de la pré-charge cardiaque qui aggrave la circulation hyperkinétique
- Cardiomyopathie cirrhotique

– Comorbidités cardiaques

Augmentation de la pré-charge cardiaque

Les patients atteints de cirrhose avec HTP présentent une dysfonction circulatoire également appelée syndrome hyperkinétique du cirrhotique, caractérisée par une augmentation du débit cardiaque, une augmentation de la fréquence cardiaque, une diminution des résistances systémiques, une diminution de la pression artérielle⁶⁹. Cet état résulte d'une vasodilatation splanchnique et périphérique liée à l'augmentation de la production ou de l'activité de facteurs vasodilatateurs (NO...) et à une diminution de la réactivité vasculaire aux vasoconstricteurs (cf chapitre physiopathologie).

La précharge cardiaque correspond au degré de remplissage du ventricule (volume télédiastolique). Après la mise en place d'un TIPS, le retour veineux du sang vers le cœur droit augmente brutalement. Une augmentation du retour veineux augmente le volume télédiastolique du ventricule droit et donc sa précharge. Quand la précharge augmente, l'étirement des fibres musculaires cardiaques est majoré. La force de contraction du ventricule dépend de la longueur initiale des fibres musculaires à partir de laquelle la contraction est initiée (loi de Frank-Starling). La force de contraction du ventricule droit va donc augmenter, entraînant une augmentation du débit cardiaque droit. La précharge du ventricule gauche va donc également augmenter et par le même mécanisme, le débit cardiaque gauche va augmenter subitement après la création du TIPS.

L'augmentation subite de la pré-charge cardiaque dès la création du TIPS induit donc une aggravation du syndrome hyperkinétique malgré la diminution de la pression portale. En effet, dès les 30 premières minutes après la mise en place du TIPS, on observe une élévation de la pré-charge (objectivée par la hausse de la pression veineuse centrale)⁶⁸, une augmentation du débit cardiaque et une diminution des résistances vasculaires systémiques⁷⁰. Cela s'explique par la dérivation du flux splanchnique vers la circulation systémique, permettant une redistribution de la volémie efficace responsable d'une élévation du débit cardiaque⁷¹ puis d'une vasodilatation en réponse.

Par la suite, il existe une adaptation à cette augmentation brutale de volémie. Le débit cardiaque diminue dès le deuxième mois⁷² puis revient progressivement à son état de base en moins d'un an⁷³. La vasoplégie persiste initialement, probablement

par passage de substances vasodilatatrices splanchniques directement dans la circulation systémique⁷², puis revient à son état de base dès le troisième mois⁷³.

Ces modifications hémodynamiques observées lors de la pose du TIPS peuvent être à l'origine d'une décompensation cardiaque⁷⁴.

C'est pourquoi une évaluation cardiaque est nécessaire avant la mise en place d'un TIPS (en dehors du TIPS «de sauvetage»), et ce d'autant plus qu'il s'agit de patients susceptibles de dysfonction diastolique dans le cadre d'une cardiomyopathie cirrhotique.

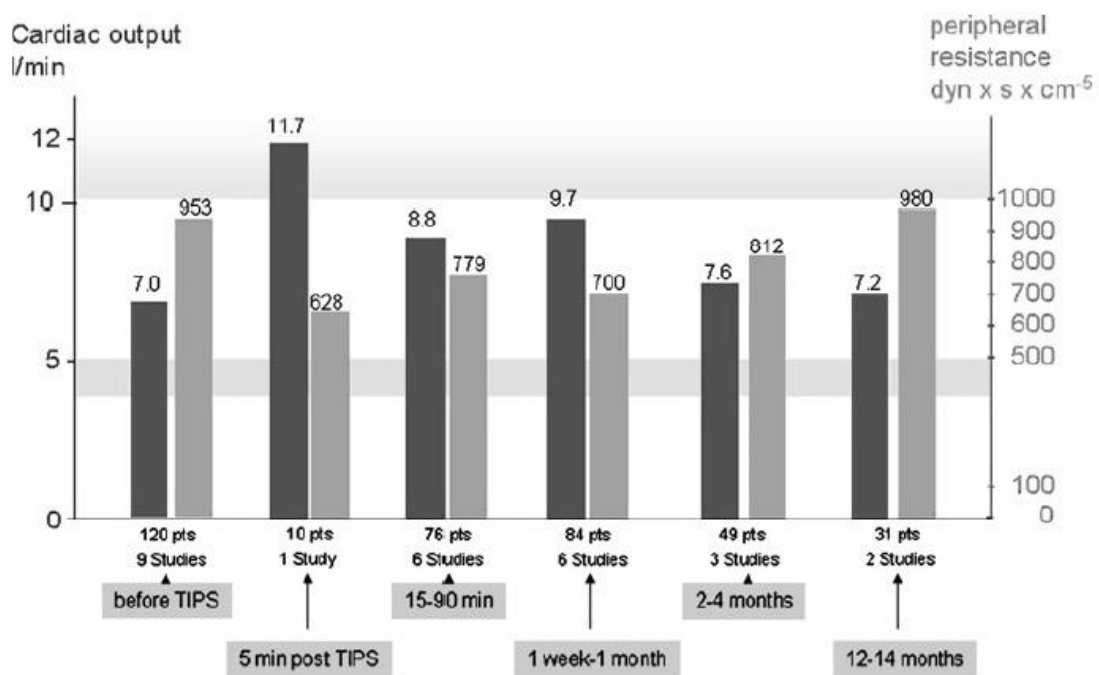


Figure 3 : Effets du TIPS sur l'hémodynamique systémique, données de 9 études (M Rossle et al⁷⁵)

Cardiomyopathie cirrhotique

La cardiomyopathie cirrhotique est une pathologie caractérisée par une altération de la réponse contractile au stress, une dysfonction diastolique, des anomalies ECG, sans autre maladie cardiaque connue chez un patient atteint d'une cirrhose^{76 77}. La prévalence exacte de la cardiomyopathie cirrhotique reste inconnue, néanmoins une des anomalies caractéristiques de cette affection, l'allongement du QT, semble présente chez la majorité des patients avec une cirrhose modérée à avancée Child B ou C (35% des patients avec cirrhose non éthylique, 60% des patients avec cirrhose

éthylisme)⁷⁸.

L'altération de la réponse contractile au stress est définie par une fraction d'éjection ventriculaire normale au repos, mais qui baisse après exposition à un stress (charge sodée, orthostatisme, exercice)⁷⁹.

La dysfonction diastolique est secondaire à une hypertrophie cardiaque, à une fibrose segmentaire, et à un œdème sous endothélial⁸⁰. Elle est définie par un ratio E/A inférieur ou égal à 1 à l'échographie cardiaque, E étant la vitesse de remplissage précoce du ventricule, et A étant la vitesse de remplissage tardif du ventricule (liée à la contraction atriale en fin de diastole)⁸¹. En cœur sain, E est supérieur à A, alors qu'en cas d'épaississement de la paroi ventriculaire (cirrhotique, personne âgée...), E diminue et devient inférieur à A, c'est à dire que la contraction atriale en fin de diastole contribue dans une plus grande proportion au remplissage du ventricule. Cette dysfonction diastolique provoque une incapacité à augmenter suffisamment le volume d'éjection systolique en réponse à un stimulus.

Dans une étude prospective récente, la dysfonction diastolique (ratio E/A inférieur ou égal à 1) était associée en analyse multivariée à une clairance de l'ascite plus lente (HR 7,3, IC95% 1,3-40,7) et à un taux de mortalité post-TIPS plus important (HR 4,7, IC95%1,1-20,2) par rapport au groupe de patients sans dysfonction diastolique⁸².

Une autre étude récente a montré que la persistance d'une dysfonction diastolique 1 mois après la mise en place d'un TIPS était associée à un taux de mortalité plus élevé à long terme (RR 8,9, IC95% 1,9-41,5)⁸³.

Les anomalies électrocardiographiques associées à la cardiomyopathie cirrhotique sont un QT long (réversible sous bêtabloquants), une incompetence chronotrope, et une dissociation électro-mécanique.

Cette dérivation du flux porte vers la circulation veineuse systémique a donc des répercussions hémodynamiques sur le cœur d'un cirrhotique. Il convient donc de retenir que ce geste représente un stress hémodynamique et peut démasquer une cardiomyopathie latente chez ces patients.

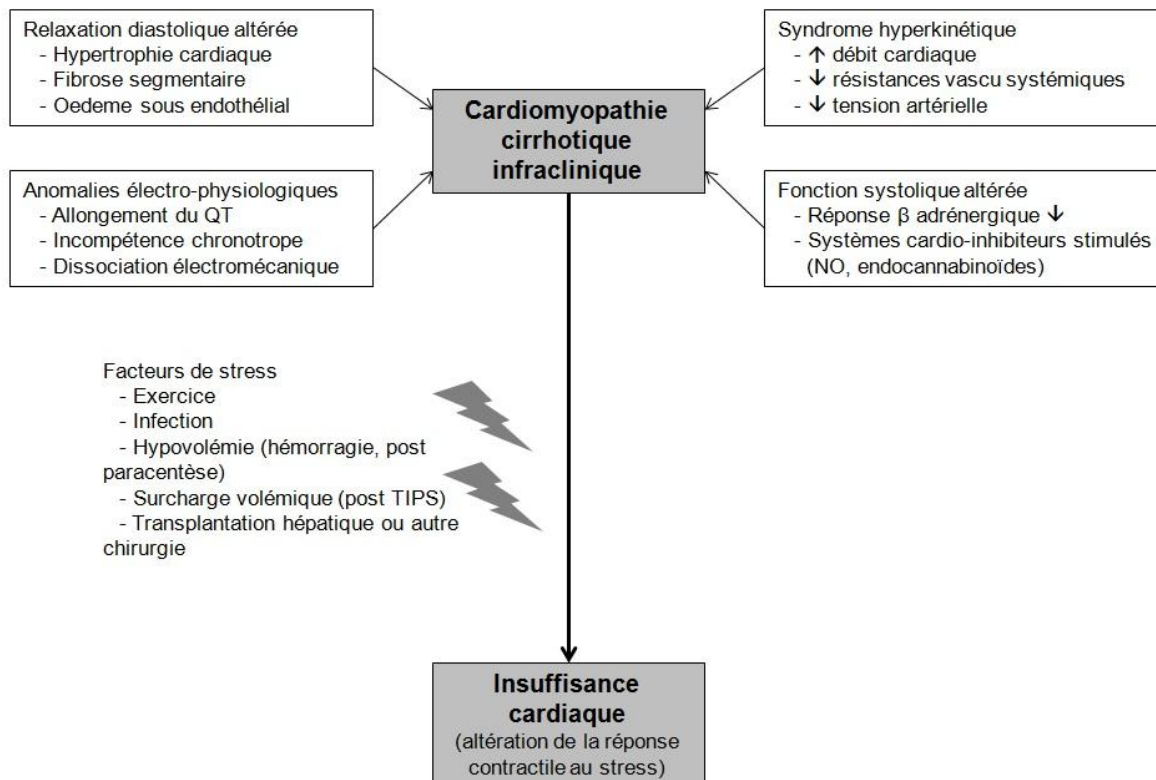


Figure 4 : Physiopathologie de la cardiomyopathie cirrhotique

2.3.4 Autres complications

- Infarctus hépatique

Un infarctus peut se manifester par des douleurs abdominales accompagnées de nausées et vomissements, de perturbations modérées du bilan hépatique ou peut parfois entraîner une insuffisance hépatique aiguë sévère⁸⁴.

Il est habituellement diagnostiqué par un défaut de perfusion triangulaire, se traduisant par une hypodensité ou une hypo-intensité par rapport au parenchyme hépatique correctement perfusé sur les temps injectés en TDM ou IRM.

Il est lié à l'obstruction de la veine hépatique utilisée pour la création du TIPS⁸⁵. L'utilisation des prothèses couvertes expose au risque d'un syndrome de Budd-Chiari partiel : une ischémie du territoire de drainage de la veine hépatique utilisée pour la création du TIPS peut survenir, car le revêtement de la portion couverte de la prothèse bloque le flux sanguin en provenance des branches de la veine hépatique.

Ce risque a deux implications sur la technique de réalisation du TIPS :

- L'abord de la veine hépatique moyenne doit être privilégié. En effet, son occlusion est peu susceptible d'entraîner une complication ischémique car son territoire peut se drainer dans les deux autres veines hépatiques.
- Plus la ponction est réalisée près du mur cave, là où la veine hépatique est la plus large, moins le risque d'occlusion par la prothèse est important.

- **Détérioration de la fonction hépatique**

Le risque en est accru chez les patients présentant un flux portal hépatopète et un bas débit dans l'artère hépatique. Après la création du TIPS, le flux portal va être dévié des sinusoides hépatiques, ce qui diminue la perfusion hépatique et peut mener à une aggravation de l'insuffisance hépato-cellulaire.

On peut observer une augmentation modérée de la bilirubinémie alors que l'albuminémie et l'INR sont souvent préservés⁷⁵.

La réduction de la perfusion portale après mise en place du TIPS induit une augmentation immédiate du flux sanguin artériel hépatique appelé «effet tampon artériel»⁸⁶ : la perfusion artérielle hépatique augmente en quelques secondes de 599 +/-100 ml/mn à 749 +/-161 ml/mn⁸⁷. Cela explique la faible incidence des formes sévères de dommages hépatiques ischémiques induits par le TIPS quand les patients sont sélectionnés.

Une bilirubinémie supérieure à 3 mg/dl avant la création du TIPS (soit environ 50 µmol/l) est étroitement corrélée au risque de décès (RR 5,4, IC95% 1,4-10,2)⁸⁸. Une bilirubinémie pré-TIPS élevée est un facteur prédictif indépendant puissant de mortalité dans les 30 jours suivant la procédure, avec une augmentation de 40% du risque de décès pour chaque 1 mg/dl d'élévation au-dessus de 3 mg/dl⁸⁹.

- **Anémie hémolytique**

Elle survient chez environ 10% des patients et est asymptomatique dans la moitié des cas. L'anémie hémolytique (AH) apparaît dans les jours suivant la création du TIPS et se résout souvent en moins de 12 semaines. Elle disparaît après transplantation hépatique⁹⁰.

Il existe une analogie avec l'AH apparaissant après la mise en place de valves mécaniques cardiaques. Cet évènement est bien connu et se nomme «Waring-blender syndrome». Ce phénomène semble lié aux traumatismes infligés aux

hématies par la collision avec la valve ou par les contraintes de cisaillement en rapport avec les modifications hémodynamiques associées à la valve⁹¹. Il n'est pas surprenant que la création d'un canal à flux élevé à l'intérieur du foie, par déploiement d'une prothèse en métal, soit également associé à une hémolyse.

Cependant, l'AH associée au TIPS diffère de celle associée aux valves mécaniques cardiaques sur plusieurs points :

- Les patients atteints d'une cirrhose ont souvent des hématies de structure et de fonction anormales en raison de l'insuffisance hépato-cellulaire, de la cause de la cirrhose et de l'hypersplénisme^{92 93 94}, alors que les hématies des patients porteurs de valves mécaniques sont saines. La durée de vie des hématies est plus courte chez ces patients par rapport à la population générale⁹⁵. L'hépatopathie sévère est associée à des altérations du métabolisme hépatique du cholestérol et du ratio cholestérol/phospholipide dans la membrane des globules rouges⁹⁶. Ces modifications ont un effet délétère sur la conformation et la fluidité des membranes des hématies. Il en résulte une anomalie de fonction de la membrane cellulaire qui peut augmenter les chances de retirer ces globules rouges de la circulation par piégeage puis destruction splénique⁹⁷.

- L'AH liée aux valves mécaniques cardiaques ne s'améliore pas spontanément, alors que celle liée au TIPS peut régresser dans les 12 semaines.

- On retrouve des schizocytes et une hémoglobinurie (traduisant une hémolyse mécanique) dans l'AH associée aux valves mécaniques cardiaques, mais pas dans celle liée au TIPS : le facteur mécanique n'est donc pas seul en cause chez les patients porteurs de TIPS.

L'hypothèse de Sanyal⁹⁰ est que les globules rouges anormaux subiraient des lésions à l'intérieur de la prothèse liées à la collision avec les mailles de celle-ci. Le degré de lésion serait habituellement insuffisant pour causer une hémolyse intra-vasculaire, mais assez sévère pour que les hématies lésées soient retirées de la circulation par la rate. Le temps de résolution de l'AH correspondrait au temps de formation d'un néo-intima qui borderait la prothèse et diminuerait les traumatismes infligés aux globules rouges, en diminuant à la fois les contraintes de cisaillement liées aux turbulences et les traumatismes directs. Cette hypothèse n'a pas été validée expérimentalement.

2.4 Indications du TIPS

2.4.1 Efficacité prouvée dans des essais contrôlés

- Rupture de varices œsophagiennes ou gastro-œsophagiennes chez les patients à haut risque hémorragique

Pour les hémorragies sur rupture de varices œsophagiennes ou gastro-œsophagiennes chez les patients à haut risque de récurrence hémorragique (score de Child C < 14 ou score de Child B avec saignement actif à l'endoscopie), la création d'un TIPS précoce est recommandée dans les 72h après l'hémorragie, après traitement initial médical et endoscopique (recommandations grade 1b; A, consensus de 2015 Baveno VI⁹⁸).

Un essai randomisé récent³⁹ a inclus 63 patients cirrhotiques Child B avec saignement actif à la gastroscopie ou Child C présentant une hémorragie digestive aiguë sur rupture de varices œsophagiennes ou gastro-œsophagiennes et comparé TIPS réalisé avec une prothèse couverte versus traitement médical par bêta-bloquants et ligature de varices. Le groupe des patients ayant bénéficié d'un TIPS précoce avait un taux de récurrence hémorragique significativement plus bas (3% vs 45%) et une meilleure survie à 1 an (87,5% vs 61,3%) que ceux inclus dans le groupe de traitement médical. L'incidence d'encéphalopathie hépatique était plus basse dans le groupe de patients ayant bénéficié d'un TIPS. Les résultats de cette étude sont confirmés par une étude de surveillance post essai⁹⁹.

- Prévention secondaire de la récurrence hémorragique sur rupture de varices œsophagiennes ou gastriques chez les patients en échec du traitement de prophylaxie secondaire classique

Des méta-analyses^{48 100} ont montré que le TIPS est plus efficace que le traitement combiné pharmacologique et endoscopique pour prévenir la récurrence hémorragique, mais il est plus souvent compliqué d'encéphalopathie hépatique et la survie n'est pas significativement différente entre les patients traités par TIPS et ceux traités par l'association traitement pharmacologique et endoscopique.

Le TIPS réalisé avec une prothèse couverte est le traitement de choix en prévention

secondaire de la récurrence hémorragique sur rupture de varices œsophagiennes ou gastriques chez les patients en échec du traitement de prophylaxie secondaire classique par bêta-bloquants non cardiosélectifs et ligature de varices (recommandations grade 2b; B, consensus de 2015 Baveno VI⁹⁸).

2.4.2 Efficacité suggérée dans des séries non contrôlées

- Hémorragie réfractaire sur rupture de varices œsophagiennes ou gastriques

Une quinzaine d'études non contrôlées traitent du TIPS de « sauvetage » réalisé à l'aide de prothèses non couvertes¹⁰¹. L'hémostase est assurée dans environ 90% des cas, avec un taux de récurrence hémorragique de 15%, mais une mortalité à 1 mois de 40%.

Les hémorragies digestives sur rupture de varices œsophagiennes ou gastriques persistant malgré un traitement combiné pharmacologique et endoscopique doivent être traitées par TIPS réalisé avec une prothèse couverte (recommandations grade 2b; B, consensus de 2015 Baveno VI⁹⁸).

Une récurrence hémorragique dans les 5 jours suivant le premier épisode doit faire l'objet d'une deuxième tentative de traitement combiné pharmacologique et endoscopique. Si la récurrence hémorragique est sévère, la mise en place d'un TIPS avec prothèse couverte est probablement la meilleure option (recommandations grade 2b; B, consensus de 2015 Baveno VI⁹⁸).

- Prévention secondaire de la récurrence hémorragique sur rupture de varices œsophagiennes ou gastriques chez les patients atteints d'ascite réfractaire

Chez les patients atteints de cirrhose et d'ascite réfractaire, les bêta-bloquants non cardiosélectifs (propranolol et nadolol) doivent être utilisés sous surveillance rapprochée de la tension artérielle, de la natrémie et de la créatininémie. Si ces patients sont intolérants aux bêta-bloquants non cardiosélectifs et ne sont pas

contre-indiqués au TIPS, le traitement par TIPS avec prothèse couverte est à envisager (recommandations grade 5; D, consensus de 2015 Baveno VI⁹⁸).

- Prévention secondaire de l'hémorragie sur gastropathie d'hypertension portale

Les bêta-bloquants non cardiosélectifs sont la thérapie de première ligne en prévention de la récurrence hémorragique sur gastropathie d'hypertension portale.

Le TIPS est à envisager chez les patients atteints d'hémorragie sur gastropathie d'hypertension portale pour lesquels le traitement endoscopique et/ou par bêta-bloquants non cardiosélectifs est un échec (recommandations grade 4; C, consensus de 2015 Baveno VI⁹⁸).

- Hydrothorax réfractaire au traitement médical

Une méta-analyse récente¹⁰² de 6 études non randomisées incluant 198 patients cirrhotiques atteints d'hydrothorax réfractaire au traitement médical montre une réponse complète au TIPS dans 55,8% des cas (IC95% 44,7%-66,9%) et une réponse partielle dans 17,6% des cas (IC95% 10,9%- 24,2%). L'incidence d'encéphalopathie post TIPS était de 11,7% et la mortalité à 45 jours de 17,7%.

- Syndrome de Budd-Chiari

La prise en charge du syndrome de Budd-Chiari doit être réalisée selon une approche par étapes de traitement en débutant par l'anticoagulation, puis l'angioplastie et/ou la mise en place d'un stent dans la veine sténosée, puis le TIPS, puis la transplantation hépatique (recommandations EASL 2015¹⁰³, recommandations grade 3b;B, consensus de 2015 Baveno VI⁹⁸).

La création d'un TIPS doit être tentée quand l'angioplastie et/ou la mise en place d'un stent dans la veine sténosée ne sont pas faisables ou en cas d'échec de ces procédures (recommandations EASL 2015¹⁰³, recommandations grade 4;C, consensus de 2015 Baveno VI⁹⁸).

Une large étude rétrospective¹⁰⁴ a inclus 221 patients atteints de syndrome de Budd-Chiari. Parmi eux, 133 patients ne s'amélioraient pas malgré le traitement anticoagulant et bénéficiaient d'un TIPS. Le taux de survie sans transplantation était de 88% à 1 an et de 69% à 10 ans.

- **Autres indications du TIPS**

Thrombose veineuse portale, syndrome d'obstruction sinusoidale, TIPS pré chirurgie...

2.4.3 Contre indications du TIPS

- **Contre indications selon l'AASLD 2009^{63 105}**

Absolues

Insuffisance cardiaque congestive

Polykystose hépatique

Obstruction biliaire

Sepsis incontrôlé

Hypertension artérielle pulmonaire sévère

Relatives

Tumeur hépatique

Thrombose porte

Coagulopathie sévère (INR >5)

Thrombocytopénie < 20 G/l

Hypertension artérielle pulmonaire modérée

- **Contre indications selon l'EASL 2010¹**

Insuffisance hépatique sévère (bilirubinémie > 5 mg/dl, INR > 2, score de Child > 11, encéphalopathie hépatique actuelle de grade 2 ou encéphalopathie hépatique chronique),

Infection active concomitante

Insuffisance rénale progressive

Maladies cardio-pulmonaires sévères

- **Bilan pré TIPS**

- Evaluation des fonctions hépatiques : un score de Child > 12 ou un score de MELD > 18 sont considérés dans la plupart des centres comme une contre-indication

au TIPS.

- Evaluation du risque d'encéphalopathie hépatique : ATCD, recherche de signes d'encéphalopathie (clinique, tests psychométriques, CFF).

- Evaluation morphologique hépatique pour s'assurer de la faisabilité du TIPS : au minimum une échographie-doppler hépatique qui permet d'évaluer le volume du foie, la perméabilité des deux réseaux veineux concernés et l'absence de carcinome hépato cellulaire (en particulier sur le trajet présumé du shunt), de rechercher un obstacle biliaire (à lever avant la réalisation du shunt).

- Evaluation cardiologique : consultation cardiologique et échographie cardiaque au minimum. La création du shunt détourne de façon subite la circulation splanchnique vers le réseau systémique et réalise une augmentation immédiate de la précharge cardiaque qui peut être mal tolérée. Une fraction d'éjection inférieure à 50% doit être considérée comme une contre-indication au TIPS.

- Consultation d'anesthésie, bilan d'hémostase

- Recherche de facteurs de mauvais pronostic: Plaquettes basses (<75 G/l), Bilirubinémie élevée (>50 $\mu\text{mol/l}$)¹⁰⁶, Age élevé.

3. Le TIPS et l'ascite

3.1 Mécanisme d'action du TIPS

Le TIPS permet de diminuer la pression portale et la filtration dans l'espace péritonéal à un niveau auquel les fluides filtrés peuvent être drainés par le système lymphatique. Contrairement aux diurétiques et aux paracentèses, le TIPS joue sur les mécanismes qui mènent à la formation d'ascite.

Dans le mois suivant l'insertion du TIPS, l'excrétion urinaire de sodium et la créatininémie s'améliorent de manière significative. On observe également une augmentation progressive du volume urinaire, du taux de filtration glomérulaire et de la natrémie^{107 108}.

L'activité Rénine plasmatique, les concentrations plasmatiques d'Aldostérone et de Noradrénaline diminuent significativement dans l'année suivant la création du TIPS : l'activité Rénine plasmatique diminue de 80%, la concentration d'Aldostérone de 80% et la concentration de Noradrénaline de 31%⁷⁵. Cela indique une amélioration de la dysfonction circulatoire.

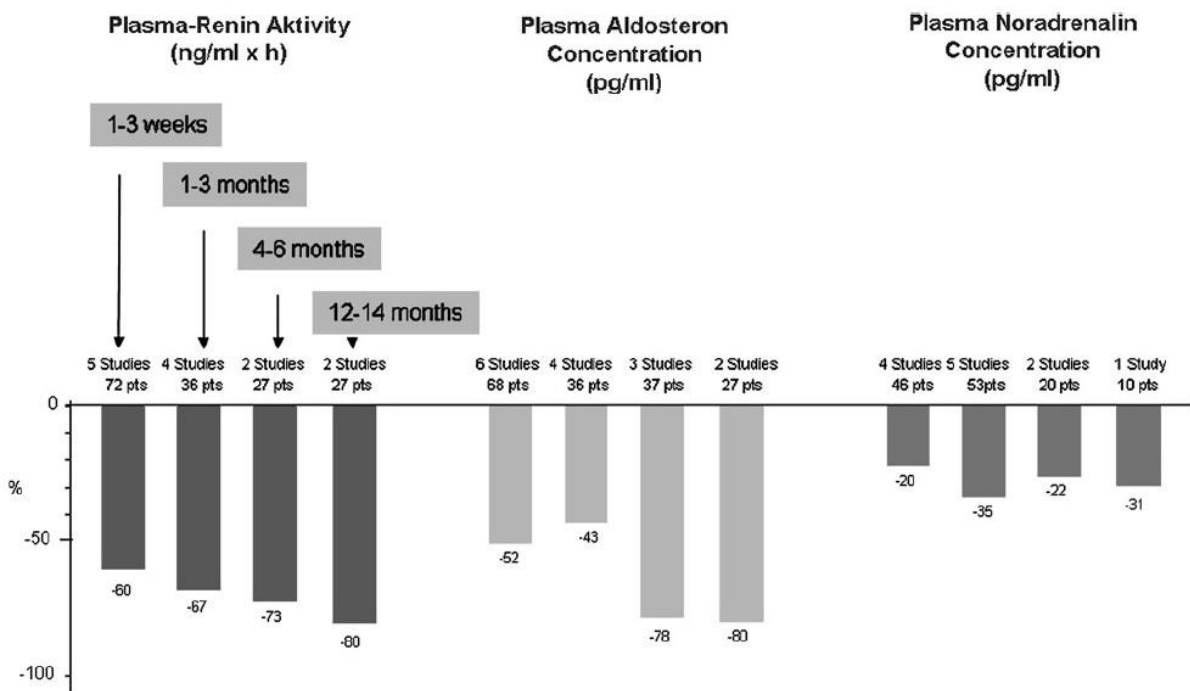


Figure 5 : Effet du TIPS sur l'activité rénine plasmatique, l'aldostérone et la noradrénaline, données de 8 études (d'après M Rossle et al⁷⁵)

3.2 Régression de l'ascite

Le TIPS est plus efficace que les paracentèses pour prévenir la récurrence de l'ascite. Une analyse de la littérature sur le TIPS pour le traitement de l'ascite réfractaire incluant 16 études montre une réponse complète dans 45% des cas et une réponse partielle ne nécessitant pas de paracentèse ou complète dans 63% des cas à 6 mois⁴⁴.

Les études randomisées comparant TIPS vs paracentèses montrent une réponse au TIPS dans près de 75% des cas⁷⁵. La récurrence d'une ascite tendue survient chez 42% des patients traités par TIPS et 89% des patients traités par paracentèses⁴⁹. La récurrence de l'ascite chez les patients traités par TIPS est principalement due à une dysfonction du shunt. Le nombre moyen de paracentèses par patient est significativement plus bas dans le groupe TIPS (1,7 vs 7,2)⁴⁹.

3.3 Diminution du taux de complications liées à l'HTP

En ce qui concerne les autres complications de l'HTP, une méta-analyse compare le TIPS et la paracentèse pour trois complications fréquentes⁴⁹ : l'hémorragie digestive, le syndrome hépato-rénal et l'infection spontanée du liquide d'ascite.

Une hémorragie digestive est survenue chez 8% des patients avec TIPS contre 12,7% des patients traités par paracentèses.

Un syndrome hépato-rénal est survenu chez 4,6% des patients avec TIPS contre 12,7% des patients traités par paracentèses.

Une infection spontanée du liquide d'ascite est survenue chez 2% des patients avec TIPS contre 3% des patients traités par paracentèses.

Le taux global des complications liées à l'HTP était significativement plus bas dans le groupe TIPS que dans le groupe paracentèse (23/149 soit 15% vs 45/156 soit 28%).

3.4 Effet sur la qualité de vie

On pourrait s'attendre à ce que la qualité de vie s'améliore après la création d'un TIPS, notamment par diminution de la fréquence des paracentèses, par amélioration

de l'appétit et des mécanismes respiratoires. Ces effets positifs sont contrebalancés par les effets indésirables du TIPS (encéphalopathie hépatique surtout).

Plusieurs études non comparatives et non randomisées montrent une amélioration de la qualité de vie après la création d'un TIPS^{109 110 111}.

L'étude prospective de Nazarian¹⁰⁹ a inclus 99 patients traités TIPS pour hémorragie digestive ou ascite réfractaire. La qualité de vie, évaluée par l'indice de Karnofsky (coté de 0 à 100%), s'améliorait significativement après la pose du TIPS (de 46 à 71%) pour les patients survivants après 1 mois.

L'étude rétrospective de Zhuang¹¹⁰ a inclus 103 patients traités par TIPS pour hémorragie digestive ou ascite réfractaire. La mesure de la qualité de vie, évaluée par le Short Form-36 (SF-36), montrait une amélioration significative sur plusieurs items : limitations liées à l'état psychique (42% vs 56%), vitalité (39% vs 50%), santé psychique (63% vs 70%), évolution de la santé (50 vs 71%).

L'étude de Gulberg¹¹¹ a inclus 21 patients traités par TIPS pour ascite réfractaire ou ascite récidivante. La qualité de vie, la fatigue physique et les performances physiques étaient évaluées sur une échelle de 0 à 100, avant le TIPS puis 3 et 6 mois après la mise en place du TIPS: la moyenne du score des patients augmentait significativement de 35 +/-25 à 64 +/- 28 au 6^e mois. La qualité de vie était également évaluée par l'indice de Spitzer (de 0 à 10) : le score des patients augmentait significativement de 6,9 +/- 2 à 8,3 +/- 2,1 au 6^e mois.

Cependant, le contrôle du facteur étiologique de la cirrhose, le fait même d'être inclus dans un essai, de participer à des analyses de qualité de vie, de subir des examens médicaux minutieux fréquents peuvent contribuer à l'amélioration de la qualité de vie.

Les essais randomisés de Campbell¹¹² et Sanyal⁴¹ sur l'ascite réfractaire ne montrent pas de différence significative de qualité de vie entre les groupes de patients traités par TIPS ou paracentèses. Une tendance à l'amélioration du Mental Component Score plus importante dans le groupe TIPS était retrouvée¹¹².

Les hypothèses qui peuvent expliquer cette absence de différence malgré la régression de l'ascite dans le groupe TIPS sont multiples :

- les patients traités par TIPS peuvent présenter un plus grand risque d'encéphalopathie hépatique qui détériore considérablement la qualité de vie.
- le suivi médical intensif de ce type d'essai peut contribuer à améliorer la perception de la qualité de vie dans les deux groupes

- la récurrence fréquente de l'ascite du fait du taux important de dysfonction du shunt dans toutes ces études randomisées réalisées avec des prothèses non couvertes
- la nécessité de ré-interventions fréquentes pour maintenir le shunt perméable

3.5 Amélioration de l'état nutritionnel

Malnutrition et perte protéique sont des complications fréquentes au cours de la cirrhose et ont un effet péjoratif sur la survie¹¹³. Les changements de composition corporelle avec réduction de la masse musculaire surviennent chez 60-90% des patients atteints d'une cirrhose¹¹⁴.

La sarcopénie (ou perte de masse musculaire) n'a pas de définition consensuelle précise. Les mesures anthropométriques permettent d'évaluer la masse grasse (plis bicipital et tricipital) et la masse musculaire (circonférence brachiale). La force musculaire peut être évaluée par le « grip strength ».

Dans les 8 études (Allard¹¹⁵, Holland Fisher^{116 117}, Camci¹¹⁸, Montomoli¹¹⁹, Nolte¹²⁰, Trotter¹²¹, Plauth¹²²) qui ont analysé les changements de composition corporelle après le TIPS, une amélioration de la masse maigre et du poids sec était retrouvée. Une de ces études a également montré une amélioration de la force musculaire. Plusieurs facteurs, conséquences de l'hypertension portale, participent à la sarcopénie et peuvent être corrigés après réduction de la pression portale :

- entéropathie exsudative^{123 124}
- gastroparésie et anomalies de la motricité du grêle^{125 126}
- ascite¹²⁷ : le contrôle de l'ascite permet une amélioration de l'appétit et une diminution de la fuite protéique
- hémorragie digestive (perte protéique)

3.6 Effets sur le rein

Plusieurs des essais randomisés TIPS vs paracentèses dans le traitement de l'ascite réfractaire ont montré une amélioration significative de la fonction rénale chez les patients traités par TIPS^{128, 129, 130}.

Une étude rétrospective récente¹³¹ incluant 129 patients a montré que la fonction rénale s'améliorait après la création du TIPS, quelle que soit l'indication. Les patients aux fonctions rénales les plus altérées sont ceux pour lequel le bénéfice était le plus important. Les patients aux taux de créatinine initiaux compris entre 1,2 et 1,9 mg/dl (105 et 167 $\mu\text{mol/l}$) ont eu une amélioration moyenne de 1,5 à 1,1 mg/dl (132 à 97 $\mu\text{mol/l}$). Les patients avec des taux de créatinine initiaux supérieurs à 2 mg/dl (176 $\mu\text{mol/l}$) ont également eu une diminution de 2,8 à 1,5 mg/dl (246 à 132 $\mu\text{mol/l}$).

Dans les 4 semaines suivant la mise en place du TIPS, l'excrétion de sodium urinaire augmente et la créatininémie plasmatique diminue significativement⁷⁵. En l'absence de diurétiques, la natriurèse débute 2 semaines après la création du TIPS. En parallèle, le taux de filtration glomérulaire et le volume urinaire augmentent graduellement¹³².

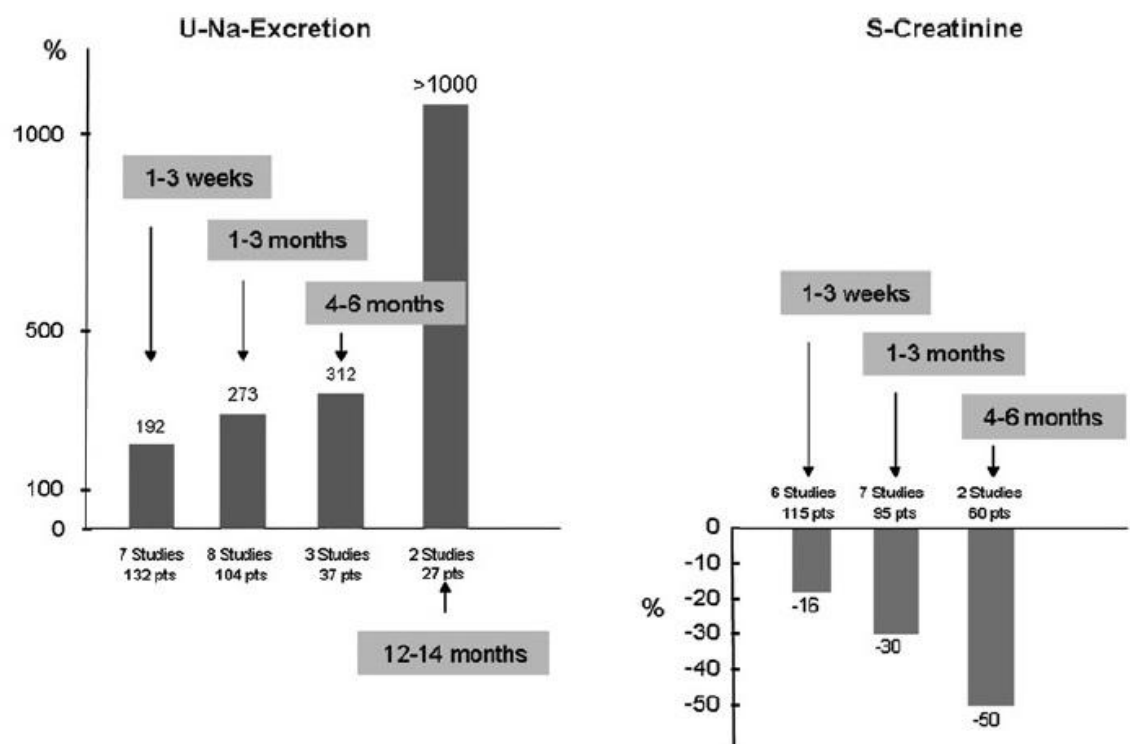


Figure 6 : Effets du TIPS sur l'excrétion urinaire du sodium et la créatininémie, données de 16 études (d'après M Rossle et al⁷⁵)

Il existe une adaptation rapide du flux sanguin rénal liée aux variations du gradient porto-systémique nommé réflexe hépato-rénal¹³³. Après l'occlusion du shunt, une réduction significative et progressive du flux sanguin rénal survient : celui ci diminue de 289 ml/mn à 155 ml/mn (-43,50 %). Ces changements sont corrélés à la baisse

du gradient porto-systémique, sans que l'on observe de modification significative du débit cardiaque, de la pression sanguine artérielle moyenne ou des pressions au niveau de l'oreillette droite¹³⁴.

Le TIPS a également montré une efficacité pour le traitement du syndrome hépato-rénal (SHR) de type II.

Le syndrome hépato-rénal est une insuffisance rénale fonctionnelle observée chez les patients avec une insuffisance hépatique et une hypertension portale. L'incidence du SHR dans une population de patients atteints d'une cirrhose avec ascite est d'environ 20% à un an et 40% à cinq ans. Environ 10% des patients hospitalisés pour décompensation oedémato-ascitique présentent un SHR¹³⁵.

Afin d'améliorer la qualité des études et la prise en charge des patients, l'International Ascites Club a clairement défini les critères diagnostiques du SHR ainsi que ceux permettant de le répertorier en type I ou II.

Les critères diagnostiques de SHR sont les suivants¹³⁶ :

- présence de cirrhose et d'ascite
- augmentation de la créatininémie de plus de 0,3 mg/dl (26,5 µmol/l) en 48 heures ou augmentation de la créatininémie de plus de 50% par rapport à sa valeur de base en moins de 7 jours pour le SHR type I, ou créatininémie > 1,5 mg/dl (ou 133 µmol/l)
- pas d'amélioration de la créatininémie (décroissance inférieure ou égale à 1,5 mg/dl) après au moins 48h d'arrêt des diurétiques et expansion volémique par albumine 1 g/kg/j (maximum 100 g d'albumine/j)
- pas de choc
- pas de traitement récent ou concomitant par médicaments néphrotoxiques
- pas de protéinurie >500 mg/j, pas d'hématurie microscopique (>50 GR par champs), échographie rénale normale.

Le SHR de type I est défini par une insuffisance rénale rapidement progressive. Le SHR de type I se produit habituellement à l'occasion d'une détérioration aiguë de la fonction circulatoire caractérisée par une hypotension artérielle et une activation des systèmes vasoconstricteurs endogènes. Il peut apparaître spontanément ou être secondaire à un facteur précipitant (infection spontanée du liquide d'ascite...). Il est fréquemment associé à une détérioration rapide des fonctions hépatiques et à un épisode d'encéphalopathie. Son pronostic est très mauvais : non traité, sa mortalité

en cours d'hospitalisation est de 90%^{37 137}.

Le SHR de type II est caractérisé par une insuffisance rénale modérée d'évolution lentement progressive. Il apparaît spontanément dans la majorité des cas. Il est fréquemment associé à une ascite réfractaire. La survie des patients atteints de SHR de type II est plus courte que celle des patients atteints d'ascite réfractaire sans insuffisance rénale associée.

La mortalité post transplantation hépatique est plus importante chez les patients atteints de syndrome hépato-rénal que chez ceux qui en sont exempts. Une grande partie des patients atteints de SHR ont une bilirubinémie supérieure à 5 mg/dl, ce qui contre-indique le TIPS.

Le TIPS améliore la survie post transplantation hépatique en cas de SHR, probablement par amélioration de la fonction rénale et de l'apport sanguin portal du greffon après création d'un TIPS.

Une étude prospective menée sur 41 patients atteints de SHR de types I et II contre-indiqués à la transplantation, a montré une amélioration de la fonction rénale dans les 2 semaines après la création d'un TIPS puis une stabilisation ensuite : la clairance de la créatinine augmentait de 18 à 48 ml/mn, l'excrétion urinaire de sodium augmentait de 9 à 77 mmol/24h. Dans le sous groupe des patients atteints de SHR de type I, la survie à 1 an était de 20%. Pour les patients atteints de SHR de type II, la survie à 1 an était de 70%¹³⁸.

Une étude prospective incluant 7 patients atteints de SHR de type I traités par TIPS mettait en évidence une amélioration de la fonction rénale (créatininémie, urémie), du débit de filtration glomérulaire et du flux sanguin rénal après la création du shunt¹³⁹.

En cas de SHR de type I chez des patients répondant à un traitement vasoconstricteur initial par Midodrine, Octréotide et Albumine, le TIPS peut servir à maintenir une fonction rénale stable dans un second temps¹⁴⁰.

Une amélioration significative de la fonction rénale et une régression de l'ascite étaient mises en évidence après création d'un TIPS chez 18 patients atteints de SHR de type II inclus dans une étude prospective¹⁴¹.

Le TIPS pourrait également prévenir l'apparition de SHR en cas d'ascite réfractaire. La méta-analyse la plus récente des essais randomisés comparant TIPS et paracentèses dans le traitement de l'ascite réfractaire a montré un taux significativement plus bas de SHR chez les patients du groupe TIPS : OR=0,32 (IC95% 0,12-0,86)¹⁴².

Cependant, l'injection de produit de contraste iodé durant la procédure pourrait être associée à une augmentation du risque d'insuffisance rénale aiguë, particulièrement chez les patients à fonction rénale initiale précaire. Dans une étude rétrospective récente, parmi les 163 patients bénéficiant de la mise en place d'un TIPS, 16% développaient une insuffisance rénale aiguë dans les 48h suivant la procédure. Une augmentation de la dose de produit de contraste iodé de 50 ml était associée à un risque relatif d'insuffisance rénale aiguë de 1,27 (IC95 % 1,01-1,60)¹⁴³.

3.7 Effet sur la survie : résultats et critique des essais randomisés et des méta-analyses

Six essais randomisés comparant TIPS et paracentèses pour le traitement de l'ascite réfractaire ou récidivante montrent une survie inférieure (Lebrec¹⁴⁴), similaire (Rossle¹²⁸, Ginès¹³⁰, Sanyal⁴¹) ou supérieure (Salerno¹²⁹, Narahara¹⁴⁵) avec le TIPS.

Auteur et année	Transplantation hépatique			Récurrence de l'ascite			Encéphalopathie hépatique			Syndrome hépato-rénal			Hémorragie digestive		
	TIPS	P+A	OR (IC95%)	TIPS	P+A	OR (IC95%)	TIPS	P+A	OR (IC95%)	TIPS	P+A	OR (IC95%)	TIPS	P+A	OR (IC95%)
Lebrec 1996	0/13	1/12	0,28 (0,01-7,67)	10/13	11/12	0,30 (0,03-3,41)	3/13	0/12	8,33 (0,39-180,36)						
Rosslé 2000	0/29	0/31	0,52 (0,04-6,04)	14/29	26/31	0,18 (0,05-0,6)	6/29	3/31	2,43 (0,55-10,82)						
Ginès 2002	7/36	7/35	1 (0,31-3,23)	17/35	29/35	0,2 (0,06-0,59)	27/36	23/35	1,76 (0,61-5,05)	3/35	11/35	0,20 (0,05-0,81)	8/35	8/35	1 (0,33-3,05)
Sanyal 2003	16/52	17/57	1,05 (0,46-2,37)	22/52	48/57	0,14 (0,06-0,34)	22/52	13/57	2,48 (1,08-5,68)				5/52	8/57	0,65 (0,2-2,13)
Salerno 2004	4/33	4/33	1 (0,23-4,39)	13/33	32/33	0,02 (0-0,17)	20/33	13/33	2,37 (0,88-6,35)	3/33	5/33	0,56 (0,12-2,56)	3/33	5/33	0,56 (0,12-2,56)
Narahara 2010	0/30	0/30		18/30	25/30	0,3 (0,09-1)	20/30	5/30	10 (2,94-34,01)						
Total	28/192	31/198	0,94 (0,53-1,67)	98/192	173/198	0,15 (0,09-0,24)	98/192	57/198	2,95 (1,87-4,66)	6/68	16/68	0,32 (0,12-0,86)	16/120	21/125	0,76 (0,38-1,54)
Sans l'étude de Lebrec	28/179	30/186	0,98 (0,54-1,77)	95/179	57/186	0,14 (0,08-0,24)	95/179	57/186	2,86 (1,8-4,54)	6/68	16/68	0,32 (0,12-0,86)	16/120	21/125	0,76 (0,38-1,54)

Table 1 : Principaux résultats des 6 essais randomisés comparant TIPS et paracentèse dans le traitement de l'ascite réfractaire ou récidivante (adapté de Bai et al¹⁴²)

3.7.1 Pourquoi ces différences ?

Plusieurs raisons peuvent expliquer ces différences, notamment la sélection des patients, les progrès techniques, les interventions possibles dans l'étude et l'analyse

des données.

- **Sélection de la population**

La population, sélectionnée notamment par les critères d'inclusion et d'exclusion, varie selon les essais.

Les différents seuils de bilirubinémie et de créatininémie sélectionnés comme critères d'inclusion peuvent contribuer à la variabilité des résultats. Le TIPS peut aggraver la fonction hépatique mais améliorer la fonction rénale alors que la paracentèse peut aggraver la fonction rénale mais ne devrait pas avoir d'effet à court terme sur la fonction hépatique⁴⁹. Les patients inclus doivent donc avoir une bilirubinémie et une créatininémie témoignant de fonctions hépatique et rénale similaires pour permettre d'avoir des chances égales dans les deux groupes de traitement. Les essais existants ont tendance à défavoriser le groupe TIPS en incluant des patients avec des bilirubinémies élevées et des créatininémies basses¹⁴⁶. Pour exemple, l'étude de P Ginès et al¹³⁰ autorisait l'inclusion de patients avec des bilirubinémies pouvant s'élever jusqu'à 10 mg/dl (soit 170 μ mol/l), ce qui aujourd'hui serait une contre indication absolue pour la mise en place d'un TIPS.

Par ailleurs, certains essais ne fixent pas de seuil d'inclusion pour le score de Child : les patients dont le score de Child est supérieur à 11 pouvaient être inclus dans les essais de M Rossle et al¹²⁸ et de P Ginès et al¹³⁰.

F Salerno et al¹²⁹ et M Rossle et al¹²⁸ permettaient l'inclusion de patients atteints d'ascite récidivante (qui a un meilleur pronostic que l'ascite réfractaire).

Entre 40 et 60% des patients considérés sont inclus dans les essais, voire seulement 21% de la population initiale dans l'essai de Sanyal⁴¹.

Tout cela illustre que dans ces essais sont inclus des patients différents, malgré des caractéristiques grossières semblables. Or, on sait aujourd'hui qu'il existe clairement des patients atteints d'ascite réfractaire sans insuffisance hépatique et des patients avec ascite réfractaire et insuffisance hépatique sévère. Si pour les premiers le TIPS pourrait être bénéfique, pour les seconds la seule option qui permet d'envisager un bénéfice sur la survie est la transplantation. Pour l'aide à la sélection des patients, Bureau et al ont montré qu'une bilirubinémie < 50 μ mol/l et un taux de plaquettes > 75 G/l permettait d'espérer une survie de près de 80 % à un an contre 30 % seulement quand l'un de ces critères n'est pas présent¹⁰⁶.

- Succès techniques

Le succès technique pour la création de TIPS peut être évalué par trois paramètres: le taux de succès de la procédure, la réduction du gradient de pression porto-systémique (un GPS < 12 mmHg en fin de procédure est aujourd'hui l'objectif hémodynamique), le taux de perméabilité secondaire.

Le premier essai de D Lebrec et al¹⁴⁴ publié en 1996 diffère considérablement de ses successeurs en termes de succès de la procédure (77%), de réduction du gradient de pression (-6 mmHg) et du taux de perméabilité secondaire (46%). Comme le montre G D'Amico et al¹⁴⁶, ces défaillances techniques expliquent les mauvais résultats observés dans le groupe TIPS de cet essai. Ainsi, cet essai est considéré comme « aberrant ». C'est l'essai randomisé le plus ancien, à une époque où l'expérience du TIPS était limitée dans cette équipe. A mesure des années, les échecs techniques ont été plus rares.

- Interventions possibles pendant l'étude

Les interventions possibles pendant l'étude ont pu également favoriser un groupe de traitement par rapport à l'autre.

Dans les essais de D Lebrec et al¹⁴⁴ et de M Rossle et al¹²⁸, l'administration d'albumine après les paracentèses n'était pas systématique, ce qui a pu défavoriser le groupe paracentèse par une plus grande fréquence de dysfonction circulatoire.

En cas d'échec du traitement par paracentèses, les patients peuvent bénéficier d'un TIPS dans les essais de Rossle¹²⁸ et de Salerno¹²⁹. Or, la survie est significativement meilleure dans le sous groupe ayant bénéficié d'un TIPS que dans l'ensemble du groupe paracentèse, ce qui a pu pénaliser le groupe TIPS d'emblée.

- Méthode d'analyse de survie

L'analyse de survie dans tous ces essais est réalisée selon la méthode de Kaplan Meier. Cependant, les essais ne présentent pas tous les résultats de survie sans transplantation. Cela revêt une importance particulière quand le délai avant la transplantation diffère selon les groupes. Le délai avant transplantation est plus long dans le groupe TIPS que dans le groupe paracentèse dans les deux essais qui étudient ce paramètre (Sanyal⁴¹, Salerno¹²⁹). Malheureusement, l'essai de Sanyal⁴¹

ne présente pas d'analyse de survie sans transplantation, alors que c'est l'étude dans laquelle la proportion de patients transplantés est la plus grande.

3.7.2 Méta-analyses des essais randomisés comparant paracentèse et TIPS

Cinq méta-analyses de ces études montrent des résultats différents, alors que les calculs ont été faits à partir d'un même corpus de données, incluant les 5 essais les plus anciens.

L'étude de P Deltenre et al¹⁴⁷ souffre du manque d'une évaluation et d'un calcul statistique de l'hétérogénéité. Dans l'étude d' A Albillos et al¹⁴⁸, l'auteur ne cherche pas quelle est la source de l'hétérogénéité de survie, ni comment l'éliminer. L'étude de Saab¹⁴⁹ est probablement biaisée, en ayant incorporé des données erronées de l'étude de F Salerno et al¹²⁹. C'est pourquoi les odd ratios pour la survie diffèrent des autres méta-analyses.

La meilleure des méta-analyses a été réalisée par G D'Amico¹⁴⁶ qui identifie l'essai de D Lebec¹⁴⁴ comme la source de l'hétérogénéité pour l'évaluation de la survie.

L'essai de D Lebec¹⁴⁴ peut être considéré comme une étude «aberrante» pour plusieurs raisons : cet essai est le seul à montrer une supériorité significative des paracentèses, plusieurs facteurs associés à la mortalité ont des valeurs extrêmes, les succès techniques sont mauvais (succès de 77%, si bien que ¼ des patients du groupe TIPS ont été traités de fait par paracentèses), son effectif est le plus faible. Enfin, après avoir éliminé cette étude de la méta-analyse de G D'Amico¹⁴⁶, l'hétérogénéité disparaît. Cependant, malgré l'exclusion de cet essai «aberrant», les taux de survie actuarielle ne sont pas significativement différents entre les groupes TIPS et paracentèse, même s'il existe une tendance en faveur du groupe TIPS (POR=0,74, IC95% 0,4-1,37).

Les résultats des méta-analyses de Deltenre¹⁴⁷, Saab¹⁴⁹, Albillos¹⁴⁸ et D'Amico¹⁴⁶ ne montrent pas de différence significative en terme de survie entre les groupes TIPS et paracentèse mais leur analyse est basée sur le nombre de décès dans les deux groupes et ne prennent pas en compte le délai avant le décès. En effet, ces études analysent des données agrégées, en raison de l'absence d'accès aux données individuelles, et ne peuvent donc pas analyser la survie comme une variable temps-

dépendante, ce qui sous-estime l'effet bénéfique du TIPS chez des patients atteints de cirrhose. Cette analyse inappropriée de la survie est surmontée dans une méta-analyse des données individuelles réalisée par F Salerno et al⁴⁹. Après avoir exclu l'étude «aberrante» de D Lebrec et al¹⁴⁴ et analysé la survie sans transplantation, les patients traités par TIPS avaient une survie meilleure que ceux traités par paracentèse. En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de mortalité étaient le traitement par paracentèse (HR 0,61 pour le TIPS, IC95% 0,41-0,91, $p < 0,015$), un âge supérieur à 60 ans (HR 0,61, IC95% 0,41-0,9), une bilirubinémie élevée supérieure à 3 mg/dl (HR 1,22, IC95% 1,029-1,048), une natrémie basse inférieure à 125 mmol/l (HR 0,95, IC95% 0,92-0,99).

La dernière méta-analyse de Bai¹⁴² a inclus également les données de l'essai le plus récent, tout en excluant l'essai de D Lebrec et al¹⁴⁴ et en analysant la survie comme une variable temps-dépendante. Le TIPS améliorait significativement la survie sans transplantation (HR = 0,61, IC95% 0,46-0,82) par rapport aux paracentèses.

En conclusion, le TIPS pourrait améliorer la survie des patients avec ascite récidivante chez des patients sélectionnés. Le dernier, mais constant inconvénient de ces 6 études randomisées, est d'avoir utilisé des prothèses non couvertes pour la réalisation des TIPS. La dysfonction fréquente des shunts réalisés avec ces prothèses explique le taux de récurrence de l'ascite dans ces études chez les patients traités par TIPS et a pu contribuer à minimiser l'effet bénéfique d'un shunt permanent. Cela a par ailleurs pu être responsable d'autres complications sévères liées à l'HTP et à la nécessité des ré-interventions fréquentes.

Seconde partie :

TIPS avec prothèses couvertes

vs

**paracentèses et perfusion
d'albumine pour le traitement
de l'ascite récidivante**

Introduction

L'ascite réfractaire ou récidivante est une complication sévère de la cirrhose avec une survie moyenne observée de 50% à 1 an^{2 150}.

Une transplantation hépatique doit être discutée, mais moins de 20 % des patients sont des candidats à la greffe et d'autres traitements doivent être envisagés.

La première option thérapeutique est un traitement par paracentèses itératives associées à des perfusions d'albumine^{1 28}. Cependant, c'est un traitement symptomatique qui n'a aucun effet sur les mécanismes en cause et n'influence pas l'histoire naturelle de la maladie. L'hypertension portale est le principal facteur favorisant l'apparition d'ascite et une diminution de la pression portale par une dérivation porto-systémique a montré une amélioration de l'ascite¹⁵¹.

Le TIPS (Transjugular intrahepatic portosystemic shunt) est efficace pour le traitement de l'ascite réfractaire^{41 129 130 145 152}. Cependant, la principale limite des prothèses non couvertes utilisées dans les 6 essais randomisés précédents est la dysfonction du shunt menant à une récurrence des complications de l'hypertension portale et à des ré-interventions fréquentes^{41 129 130 144 145 152}. Ce fort taux de dysfonction de TIPS pourrait atténuer les effets bénéfiques de la technique. Il a été montré que l'utilisation de prothèses couvertes de polytétrafluoroéthylène (PTFE) diminue le taux de dysfonction du TIPS^{38 52 153 154}. Plus récemment, une étude a montré que le TIPS réalisé avec des prothèses couvertes chez des patients sélectionnés avec hémorragie digestive liée à l'hypertension portale améliorait la survie à un an³⁹. Il a également fortement été suggéré que la sélection des patients avec une ascite récidivante est cruciale pour observer un gain potentiel en terme de survie¹⁰⁶.

Par conséquent, on peut penser qu'une sélection appropriée des patients, combinée à l'utilisation de prothèses couvertes pour la réalisation du TIPS pourrait améliorer le pronostic des patients atteints d'une cirrhose avec ascite récidivante.

Le principal objectif de cette étude était de comparer la survie sans transplantation hépatique des patients atteints de cirrhose et d'ascite récidivante entre un groupe traité par TIPS réalisé avec une prothèse couverte et un groupe traité par paracentèse et perfusion d'albumine.

Méthodes

Conception de l'étude

C'est une étude ouverte, randomisée, contrôlée en deux groupes parallèles. Entre août 2005 et décembre 2012, les patients atteints de cirrhose avec au moins deux paracentèses de grand volume avec un intervalle minimum de trois semaines étaient évalués pour l'inclusion.

Les critères d'inclusion étaient : patient atteint de cirrhose, documentée par les signes clinico-bio-radiologiques habituels ou par une biopsie hépatique ; âge supérieur à 18 ans et inférieur à 70 ans ; ascite réfractaire (selon la définition de l'International Ascites Club³⁰) ou récidivante ; patient qui a signé le formulaire de consentement.

Les critères d'exclusion étaient : patient ayant nécessité plus de six paracentèses de grand volume dans les trois mois précédant l'étude ; patient devant être transplanté moins de 6 mois après l'inclusion ; contre-indications usuelles au TIPS : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle pulmonaire, thrombose portale complète, encéphalopathie hépatique récidivante, carcinome hépato-cellulaire sur le trajet supposé du shunt, insuffisance hépatique sévère (taux de prothrombine inférieur à 35% ou bilirubinémie totale supérieure à 100 µmol/l ou score de Child supérieur à 12), créatininémie supérieure à 250 µmol/l, sepsis incontrôlé, allergie à l'albumine, femme enceinte ou allaitante, refus de participer ou patient incapable de signer un consentement écrit ou de recevoir une information éclairée.

Trois centres qui avaient initialement inclus 19 patients ont été fermés pour non respect des bonnes pratiques et remplacés par 3 autres centres. Les données analysées ont concerné les patients inclus à Toulouse, Paris, Lille et Angers. Le protocole de l'étude a été approuvé par le Comité de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale (CPPRB Toulouse II).

Le critère de jugement principal était la survie sans transplantation hépatique à un an.

Les critères de jugement secondaires étaient la récurrence de l'ascite, l'échec de traitement (défini plus bas), le taux d'encéphalopathie hépatique clinique et des autres complications liées à l'hypertension portale, le nombre de jours

d'hospitalisation sur une durée d'un an après l'inclusion.

Procédures

L'évaluation diagnostique avant randomisation incluait une recherche d'encéphalopathie clinique, un bilan biologique standard, une échographie-doppler abdominale. Après réception du consentement écrit par l'investigateur, la randomisation était réalisée online, équilibrée pour chaque centre, stratifiée selon l'étiologie de la cirrhose (éthylque ou non) et ajustée tous les dix patients. Le TIPS était réalisé sous sédation comme décrit précédemment³⁸. Pour des raisons d'homogénéité, les recommandations étaient d'utiliser une prothèse couverte de 10 mm de diamètre (Viatorr®; TIPS endoprosthesis, W.L.GORE & Associates, Inc. Flagstaff, Arizona. USA), dilatée à 8 ou 10 mm de diamètre selon la réponse hémodynamique. Le but était de réduire le gradient de pression porto-systémique en dessous de 12 mmHg.

Suivi

Chez tous les patients, un régime pauvre en sel devait être poursuivi. Les patients étaient vus en consultation à 1 mois, puis tous les 3 mois pendant 1 an. A chaque visite, les complications liées au foie, les modifications de traitement, les variables cliniques et biologiques nécessaires pour calculer les scores de Child et de MELD étaient recueillies. Une échographie-doppler hépatique était réalisée à l'inclusion, puis 6 et 12 mois après. Les patients étaient suivis pendant 1 an ou jusqu'à la transplantation ou jusqu'au décès. Les patients inclus dans le groupe paracentèse + albumine étaient traités par paracentèse de grand volume. Huit grammes d'albumine par litre d'ascite évacuée étaient administrés au patient dès que plus de 3 litres d'ascite étaient évacués.

Dans le groupe paracentèse + perfusion d'albumine, les patients avec plus de 6 paracentèses en 3 mois pouvaient bénéficier d'un traitement par TIPS ou transplantation hépatique. Tous ces patients en échec de traitement étaient suivis un an après l'inclusion. Dans le groupe TIPS, quand une dysfonction du shunt était suspectée en raison d'une récurrence de l'ascite ou d'une réponse incomplète 2 mois après la procédure, une angiographie et une mesure du gradient porto systémique étaient réalisées. Si la dysfonction du TIPS était confirmée, une angioplastie était

réalisée ou une nouvelle prothèse de PTFE était mise en place avec pour but de réduire le gradient porto-systémique en dessous de 12 mmHg.

Analyse statistique

L'hypothèse initiale était une différence de survie globale de 25% entre les deux groupes (65% chez les patients traités par TIPS réalisé avec une prothèse couverte et 40% parmi ceux traités par paracentèse).

Pour détecter une telle différence, un minimum de 60 patients par groupe était nécessaire. Durant l'étude, la méta-analyse de F Salerno et al a été publiée en 2007 et rapportait une survie sans transplantation de 52% à 1 an dans le groupe traité par paracentèses et perfusion d'albumine contre 63% dans le groupe de patients traités par TIPS réalisé avec une prothèse non couverte. Chez les patients traités par TIPS, la survie était de 80% à 1 an dans les 2 études les plus récentes, réalisées avec des prothèses non couvertes^{129 145}. Ainsi, le nombre de patients nécessaire dans notre étude a été recalculé sur la base de ces nouvelles hypothèses : survie sans transplantation à 1 an de 85% chez les patients traités par TIPS avec prothèse couverte de PTFE et de 52% chez ceux traités par paracentèse + albumine. Pour détecter une telle différence, un minimum de 30 patients par groupe était requis ($\alpha=0,05$ et $\beta=0,2$), ajusté à 5 % de l'effectif pour perdus de vue : 62 patients devaient être inclus. Le logiciel SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) a été utilisé pour l'analyse, selon une stratégie en intention de traiter. Les comparaisons entre les deux groupes ont été réalisées en utilisant le t-test de Student ou le test du chi 2. Les courbes de probabilité actuarielles ont été construites en utilisant la méthode de Kaplan-Meier et comparées avec le test du log-rank. Les patients inclus dans le groupe paracentèse et switchés TIPS ont été censurés vivants au moment du TIPS pour le critère de jugement survie sans transplantation. La régression selon le modèle de Cox a été utilisée pour identifier les facteurs indépendants prédictifs de survie sans transplantation. La significativité statistique a été établie pour une valeur du p inférieure à 0,05.

Résultats

Caractéristiques des patients

Parmi les 137 patients admis en raison d'une ascite récidivante durant la période de l'étude, 62 ont été inclus. Les raisons d'exclusion des 75 patients restants sont listées dans la Figure 7. Des 62 patients inclus, 29 ont été randomisés dans le groupe TIPS et 33 dans le groupe paracentèse + perfusion d'albumine. Les caractéristiques à l'inclusion étaient similaires dans les deux groupes (Table 2). Le TIPS a été réalisé avec succès chez les 29 patients avec une baisse du gradient porto-systémique moyen de 15,4 +/- 4,6 mmHg à 6,4 +/- 4,2 mmHg ($p < 0,001$). Une valeur de gradient porto-systémique inférieure à 12 mmHg était atteinte chez tous les patients. Aucune complication sévère en relation avec la procédure initiale n'a été observée dans aucun des deux groupes.

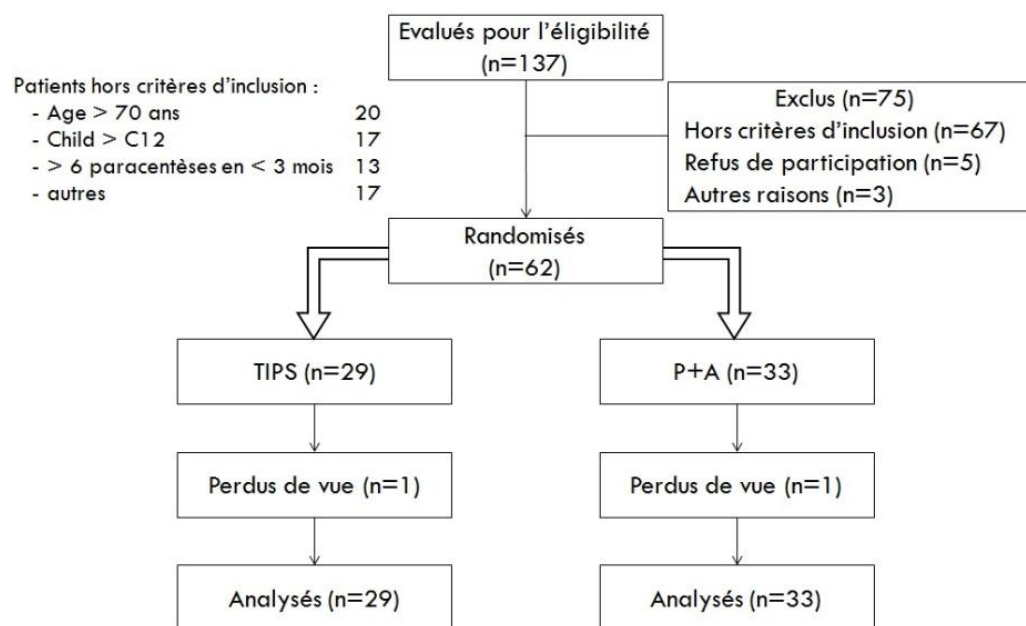


Figure 7 : Diagramme de flux

	TIPS n = 29	P + A n = 33	p
Genre : masculin/féminin	17/12	27/6	0,06
Age (ans)	56,7 ± 5,7	56,4 ± 7,9	0,868
Poids (kg)	67 ± 13	72 ± 13	0,132
BMI (kg/m ²)	23,6 ± 4,3	24,3 ± 3,3	0,465
Etiologie			
alcool	90 %	85 %	1,00
virus C	3 %	9 %	0,616
autres	7 %	6 %	1,00
Antécédents de			
ISLA	7 %	15 %	0,432
EH	0 %	3 %	1,00
Hémorragie digestive	28 %	30 %	1,00
Insuffisance rénale	21 %	18 %	1,00
Nb paracentèses (3 derniers mois)	4,5 ± 1,4	4,2 ± 1,3	0,377
Durée de la cirrhose (ans)	3,7 ± 4,1	2,9 ± 3,4	0,364
Trail making test A (sec)	71 ± 33	66 ± 44	0,614
Bilirubinémie (µmol/l)	17,8 ± 12,7	17,5 ± 16,4	0,938
INR	1,39 ± 0,27	1,46 ± 0,30	0,382
Albuminémie (g/l)	30,7 ± 5,5	33,4 ± 5,4	0,06
Créatininémie (µmol/l)	84,6 ± 30,1	85,6 ± 21,4	0,888
Natrémie (mmol/l)	134 ± 4	132 ± 4	0,06
Hémoglobinémié (g/dl)	11,5 ± 1,7	11,8 ± 1,7	0,543
Plaquettes (G/l)	179 ± 94	169 ± 90	0,687
ASAT (UL/N)	1,69 ± 0,79	1,63 ± 0,85	0,771
ALAT (UL/N)	1,09 ± 0,28	1,12 ± 0,38	0,711
Score de Child-Pugh	9,1 ± 1,4	9,0 ± 1,6	0,922
Classe de Child-Pugh: B/C	19/10	22/11	1,00
Score de MELD	12,1 ± 3,5	13,1 ± 3,9	0,289
Diurétiques utilisés			
Furosémide (mg/j)	68 ± 67	58 ± 24	0,474
Antagoniste aldostérone (mg/j)	109 ± 58	120 ± 56	0,580
Suivi (jours)	350 ± 99	314 ± 93	0,144

Table 2 : Caractéristiques à l'inclusion des 62 patients selon leur groupe de traitement

Survie sans transplantation

La durée de suivi moyenne de la cohorte était de 365 jours (31-483). Un patient dans chaque groupe a été perdu de vue 274 et 284 jours après l'inclusion. Deux patients sont décédés dans le groupe TIPS dans un délai moyen de 120 jours après l'inclusion, aucun n'a été transplanté. Dans le groupe paracentèse, 5 patients sont décédés dans un délai moyen de 188 jours après l'inclusion et 4 patients ont été transplantés dans un délai moyen de 245 jours. Les causes de décès sont listées dans la Table 3. Les taux actuariels de survie sans transplantation étaient meilleurs

dans le groupe TIPS que dans le groupe paracentèse : 92% (IC95% 82%-100%) et 52% (IC95% 34%-60%) respectivement, $p=0,003$ (Figure 8).

Toutes les caractéristiques initiales ont été testées en analyse univariée. Un INR bas, une bilirubinémie basse, une natrémie élevée, et un traitement par TIPS étaient associés à une meilleure survie sans transplantation (Table 4). L'analyse multivariée, incluant l'âge et les 4 variables précédentes, montrait que seul le traitement par TIPS était associé à la survie sans transplantation (HR 2,0 ; IC95% 1,1-4,0), $p = 0,08$.

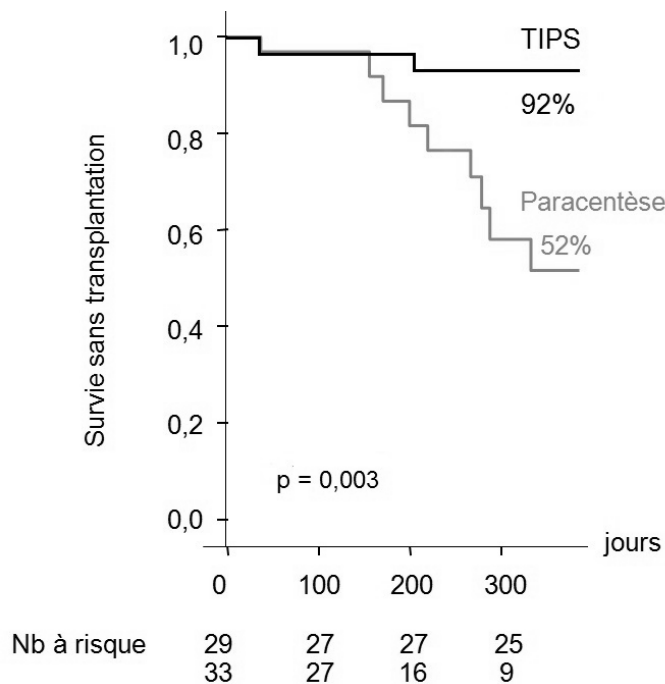


Figure 8 : Survie sans transplantation hépatique à 1 an

Groupe de traitement	Cause de décès	Délai entre inclusion et décès (jours)	Child à l'inclusion
TIPS	Choc septique à porte d'entrée inconnue	34	B8
TIPS	Choc hémorragique sur hématome du psoas	205	B8
P + A	Choc septique sur ISLA	35	B8
P + A	Choc septique sur infection urinaire	169	B8
P + A	Décès brutal de cause inconnue au domicile	264	C10
P + A	Choc septique sur ISLA et septicémie	366	C11
P + A	Décès de cause inconnue au domicile	43	A6

Table 3 : Causes de décès

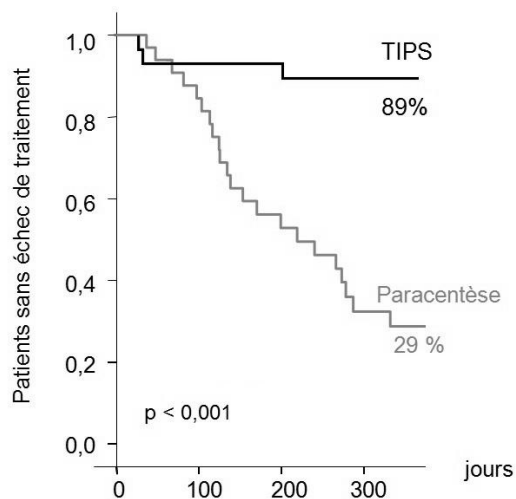
	Patients en vie sans transplantation	Patients décédés ou transplantés	Analyse univariée p	Analyse multivariée HR [IC 95%]
INR	1,4 ± 0,3	1,5 ± 0,2	0,09	0,8 [0,3-2,3] NS
Natrémie (mmol/l)	134 ± 4	129 ± 3	0,001	0,9 [0,9-1,0] NS
Bilirubinémie (µmol/l)	15 ± 12	27 ± 21	0,05	1,0 [1,0-1,0] NS
TIPS/P+A	93 % / 73 %	7% / 27 %	0,048	2,0 [1,1-4,0] p=0,03

Table 4 : Paramètres pronostiques en analyses uni et multivariée

Echecs de traitement

Durant l'année de suivi, le nombre total de paracentèse était de 32 (1,0 +/-1,6 par patient) dans le groupe TIPS et de 320 (10,1 +/-7,0 par patient) dans le groupe paracentèse. Le volume total extrait et la quantité d'albumine perfusée étaient de 169 l et 1170 g respectivement dans le groupe TIPS et de 2061 l et 17727 g respectivement dans le groupe paracentèse. Quinze patients du groupe TIPS et aucun patient du groupe paracentèse n'ont nécessité aucune ponction évacuatrice durant le suivi.

Dans le groupe paracentèse + perfusion d'albumine, 15 patients ont été traités par TIPS après un délai moyen de 140 jours +/- 72 : 14 en raison de la nécessité de plus de 6 ponctions d'ascite en moins de 3 mois (selon le protocole) et un patient en raison d'épisodes d'hémorragies digestives récidivants. Dans le groupe TIPS, un patient a développé une thrombose précoce du shunt qui a entraîné une persistance de l'ascite après la procédure et qui a été traitée par l'insertion d'une seconde prothèse. Trois autres patients (10%) ont eu une dysfonction de TIPS et ont été traités par angioplastie durant le suivi. Pour l'ensemble des patients, l'échec de traitement, défini par le décès ou la transplantation hépatique ou le recours à plus de 6 ponctions d'ascite en moins de 3 mois, était significativement plus fréquent dans le groupe paracentèse (89%) que dans le groupe TIPS (29%) (p<0,001), (Figure 9).

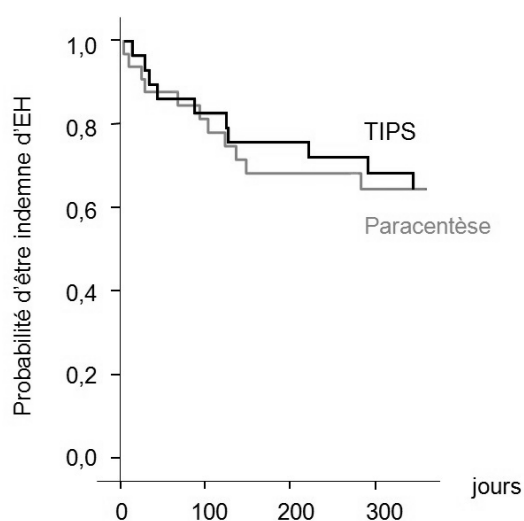


Nb à risque	29	27	27	25
	33	27	16	9

Figure 9 : Probabilité de ne pas être en échec de traitement à 1 an

Encéphalopathie hépatique

Le nombre de patients avec au moins un épisode d'encéphalopathie hépatique clinique durant l'année de suivi était similaire entre les deux groupes. La probabilité d'être indemne d'encéphalopathie à 1 an était de 65% dans les deux groupes (Figure 10). Aucune différence significative n'était observée quand on prenait en compte uniquement les épisodes d'encéphalopathie hépatique de stade supérieur à 2 ou le nombre d'épisodes d'encéphalopathie hépatique par patient.



Nb à risque	29	24	22	28
	33	25	20	17

Figure 10 : Probabilité d'être indemne d'encéphalopathie hépatique à 1 an

Autres complications

Les taux d'hémorragies digestives et de complications herniaires liées à l'hypertension portale étaient significativement plus élevés dans le groupe paracentèse que dans le groupe TIPS, tandis que les taux d'infection spontanée du liquide d'ascite, d'infections d'autre origine, de syndrome hépato-rénal et de carcinome hépato-cellulaire étaient similaires entre les deux groupes (Table 5). Le nombre de jours d'hospitalisation était doublé dans le groupe paracentèse par rapport au groupe TIPS (35 +/- 40 vs 17 +/- 28, $p=0,04$). La comparaison des tests de fonctions hépatiques et rénales entre l'inclusion et le 6^e mois montraient que l'albuminémie, le score de Child, la créatininémie, et la natrémie s'amélioraient uniquement dans le groupe TIPS, alors que l'INR et la bilirubinémie n'étaient pas modifiés (Table 6). Dans le même temps, l'activité rénine plasmatique et l'aldostérone diminuaient significativement uniquement dans le groupe TIPS.

	TIPS n = 29	P + A n = 33	p
Jours d'hospitalisation	17 ± 28	35 ± 40	0,04
Nombre de paracentèses	1 ± 1	10 ± 7	< 0,001
Volume extrait (moyenne en l/patient)	6 ± 10	64 ± 47	< 0,001
Perfusion d'albumine (moyenne g/patient)	39 ± 70	550 ± 458	< 0,001
Patients avec EH clinique (n)	10	11	0,868
Episodes d'EH clinique par patient (n)	1,56 ± 0,73	1,73 ± 0,79	0,621
Episodes d'EH clinique > grade 2 (n)	4	7	0,442
Patients avec hémorragie digestive	0	6	0,01
Patients avec complications herniaires	0	6	0,01
Patients avec SHR	0	1	1
Patients avec ISLA	0	2	0,494
Patients avec sepsis	5	9	0,380
CHC	0	1	1

Table 5 : Principaux résultats selon le groupe de traitement

	Inclusion	M6	p
Bilirubinémie (µmol/l)			
TIPS	20,8 ± 14,4	21,5 ± 19,5	0,93
P+A	15,8 ± 12,1	17,4 ± 14,8	0,92
Albuminémie (g/l)			
TIPS	31,2 ± 4,7	34,0 ± 5,6	0,01
P+A	33,3 ± 4,8	32,2 ± 6,2	0,42
INR			
TIPS	1,38 ± 0,27	1,35 ± 0,22	0,57
P+A	1,52 ± 0,31	1,48 ± 0,29	0,29
Créatininémie (µmol/l)			
TIPS	86,1 ± 31,2	70,3 ± 27,3	0,01
P+A	84,6 ± 23,7	81,6 ± 20,1	0,36
Natrémie (mmol/l)			
TIPS	134,7 ± 4,6	139,1 ± 2,4	<0,01
P+A	131,8 ± 4,7	133,3 ± 4,9	0,36
Score de Child-Pugh			
TIPS	9,0 ± 1,4	7,0 ± 1,7	<0,01
P+A	9,2 ± 1,8	8,6 ± 2,1	0,12
Score de MELD			
TIPS	12,3 ± 3,4	13,1 ± 5,9	0,513
P+A	14,2 ± 3,6	13,6 ± 4,3	0,852
Activité Rénine plasmatique			
TIPS	860 ± 1329	59 ± 46	0,02
P+A	856 ± 1338	1046 ± 1993	0,74
Aldostérone			
TIPS	325 ± 554	32 ± 54	0,03
P+A	214 ± 201	294 ± 323	0,18

Table 6 : Evolution des fonctions hépatiques et rénales entre l'inclusion et le 6^e mois selon le groupe de traitement. Dans le groupe P + A, les valeurs des patients traités par TIPS avant le 6^e mois sont celles mesurées juste avant la création du TIPS.

Discussion

Nous avons montré que la survie sans transplantation hépatique à 1 an de patients sélectionnés atteints de cirrhose et d'ascite récidivante est améliorée par l'utilisation d'un TIPS avec prothèse couverte en comparaison au traitement par paracentèse et perfusion d'albumine. Le traitement par TIPS est également associé à un risque plus faible des autres complications liées à l'HTP et à moins d'hospitalisations. Le risque d'encéphalopathie hépatique est similaire dans les deux groupes.

Les précédentes études comparant TIPS et paracentèses de grand volume montrent clairement que le TIPS réduit le taux de récurrence de l'ascite, mais l'effet sur la survie reste controversé puisque trois de ces études n'ont pas montré de

différence entre les deux groupes^{41 130 144}.

Une méta-analyse de données individuelles de F Salerno et al⁴⁹ montre un effet bénéfique mais marginal du TIPS, ce qui suggère que certains patients sélectionnés pourraient bénéficier de cette procédure.

Ces résultats sont soutenus par une étude japonaise ayant pour but de vérifier les effets du TIPS dans une population de patients atteints d'ascite récidivante et porteurs d'une cirrhose compensée par ailleurs¹⁴⁵. Le TIPS était associé à une survie plus longue dans cette étude (80% de survie à 1 an dans le groupe TIPS vs 49% dans le groupe P+A). Cependant, comme des prothèses non couvertes ont été utilisées, on observe un taux élevé de dysfonction du TIPS.

C Bureau et al^{38 52} et JM Perarnau et al¹⁵³ ont montré que l'utilisation de prothèses couvertes améliore les résultats cliniques. Par ailleurs, il a été montré qu'une sélection appropriée des patients améliore la survie¹⁰⁶. En appliquant ces deux observations, le pronostic des patients avec un risque élevé d'hémorragie digestive liée à l'HTP a été amélioré³⁹. Par conséquent, le même concept a été appliqué, dans cette étude, aux patients avec ascite récidivante.

Le taux de survie sans transplantation hépatique à 1 an est de 93% dans le groupe TIPS, ce qui est bien meilleur que les taux observés dans les études précédentes (80% dans les deux études les plus récentes^{129 145}).

Cela peut être le résultat d'une plus grande expérience dans la procédure de mise en place du TIPS : il n'y a pas d'échec de mise en place du TIPS dans cette étude alors que le taux d'échec atteignait 6 à 23% dans les cinq études les plus anciennes.

Une sélection optimisée des patients (la majorité des patients étaient Child B sans antécédent d'encéphalopathie hépatique et d'un âge inférieur à 65 ans) a pu contribuer à ces résultats, mais on peut noter que la survie sans transplantation dans le groupe paracentèse est comparable à celle observée dans la majorité des études (52% dans la méta-analyse de Salerno⁴⁹).

Pour cette raison, nous pensons que l'utilisation de prothèses couvertes est le principal facteur de cette amélioration de résultat. L'utilisation de ces prothèses permet la réalisation d'un shunt hémodynamiquement efficace de manière permanente. Le taux de dysfonction de TIPS était proche de 80% à 1 an dans la plupart des études plus anciennes, menant à une récurrence des complications liées à l'HTP chez plus de 50% des patients randomisés dans le groupe TIPS^{41 129 130 144 145}¹⁵². Selon les résultats des précédentes études, le TIPS avec prothèse non couverte

ne peut être considéré comme suffisamment efficace pour le traitement à long terme de l'HTP.

Un des marqueurs de l'efficacité du shunt est l'amélioration de l'activité rénine plasmatique, un paramètre pronostique bien connu¹⁵⁵, C'est le témoin des modifications hémodynamiques bénéfiques post TIPS qui peuvent participer à l'amélioration de la survie.

Une amélioration de l'état général et du statut nutritionnel pourrait également jouer un rôle, mais cela reste à analyser^{115 119 122}.

Comme cela a déjà été démontré pour l'hémorragie liée à l'HTP, une sélection soigneuse des patients limite le nombre de bons candidats. Dans les précédentes études randomisées, les patients inclus représentaient 20 à 50% des patients évalués pour l'inclusion, en comparaison à 45% dans cette étude.

Cependant, d'autres stratégies pour les non-candidats au TIPS nécessitent des explorations complémentaires : transplantation hépatique chez les patients atteints d'ascite réfractaire avec score de MELD élevé ou nouvelles procédures encore en cours d'évaluation³³.

Pour une application clinique de cette étude, on doit souligner qu'il est crucial de garder en tête non seulement les critères d'inclusion, mais surtout les caractéristiques des patients inclus qui semblent encore plus strictes que ces critères (plaquettes normales et bilirubinémie inférieure à 20 $\mu\text{mol/l}$ en moyenne chez la plupart des patients).

Aucune différence n'est observée en ce qui concerne le risque d'encéphalopathie. En l'absence d'un recueil en double aveugle de cet évènement, cette donnée doit être considérée avec précaution. Mais cela va dans le sens des études précédentes montrant que l'utilisation de prothèses couvertes n'augmente pas le risque d'EH par rapport aux prothèses non couvertes, probablement en prévenant la survenue d'évènements pouvant précipiter l'EH^{38 52} (hémorragie, ascite, utilisation de diurétiques, hospitalisations, révision de TIPS,...).

En conclusion, le TIPS réalisé avec une prothèse couverte améliore la survie sans transplantation hépatique à 1 an chez des patients sélectionnés atteints d'ascite récidivante et pourrait ainsi être préféré aux paracentèses de large volume.

Conclusion

L'ascite liée à l'HTP est une complication fréquente de la cirrhose et un tournant dans l'histoire naturelle de la maladie. Le TIPS, imaginé il y a plus de 45 ans, est un dispositif qui fait communiquer une branche de la veine porte et une veine hépatique, et qui permet de diminuer la pression portale. Contrairement aux paracentèses symptomatiques, le TIPS joue sur les mécanismes qui mènent à la formation d'ascite.

Le TIPS n'est pour l'instant pas le traitement de première intention de l'ascite récidivante. Selon l'EASL¹, il « peut être utilisé chez les patients nécessitant des paracentèses fréquentes, ou chez ceux chez qui les paracentèses sont inefficaces ». En effet, s'il permet un meilleur contrôle de l'ascite que les paracentèses itératives, il est néanmoins associé à des risques d'encéphalopathie hépatique, de dysfonction du shunt et de décompensation cardiaque. Les données de la littérature montrent des résultats discordants en termes de survie en comparaison aux paracentèses.

Une meilleure connaissance de la maladie, des progrès dans les matériaux utilisés et une plus grande expérience de la technique ont permis d'améliorer les résultats du TIPS. Une meilleure sélection des patients a permis de diminuer le risque de complications. L'apparition de prothèses couvertes de PTFE a permis d'améliorer la perméabilité du shunt. A la lumière de ces nouvelles données, une étude récente a montré que le TIPS réalisé avec des prothèses couvertes chez des patients sélectionnés avec hémorragie digestive liée à l'hypertension portale améliorait la survie à un an.

Pour l'indication d'ascite récidivante, notre étude est le premier essai randomisé comparant TIPS et paracentèse dans lequel des prothèses couvertes sont utilisées. Cet essai montre non seulement une diminution du risque de récurrences d'ascite et de certaines complications liées à l'hypertension portale (hémorragies, complications herniaires), mais également une amélioration de la survie sans transplantation hépatique chez les patients traités par TIPS.

Les résultats de cet essai suggèrent que le TIPS pourrait être recommandé comme traitement de première intention de l'ascite récidivante chez des patients atteints de cirrhose, avec des fonctions hépatiques conservées, sans antécédent d'encéphalopathie hépatique.

REFERENCES

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53(3):397–417.
2. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7(1):122–8.
3. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985;5(3):419–24.
4. Casado M, Bosch J, García-Pagán JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 1998;114(6):1296–303.
5. Vorobioff J, Groszmann RJ, Picabea E, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10-year prospective study. *Gastroenterology* 1996;111(3):701–9.
6. Bhunchet E, Fujieda K. Capillarization and venularization of hepatic sinusoids in porcine serum-induced rat liver fibrosis: a mechanism to maintain liver blood flow. *Hepatology* 1993;18(6):1450–8.
7. Rockey DC, Chung JJ. Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hypertension. *Gastroenterology* 1998;114(2):344–51.
8. Bosch J, Abraldes JG, Fernández M, García-Pagán JC. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: new targets in the treatment of portal hypertension. *J Hepatol* 2010;53(3):558–67.
9. Fernández M, Semela D, Bruix J, Colle I, Pinzani M, Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol* 2009;50(3):604–20.
10. Iwakiri Y, Shah V, Rockey DC. Vascular pathobiology in chronic liver disease and cirrhosis - current status and future directions. *J Hepatol* 2014;61(4):912–24.
11. Bolognesi M, Di Pascoli M, Verardo A, Gatta A. Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014;20(10):2555–63.

12. Hartleb M, Michielsen PP, Dziurkowska-Marek A. The role of nitric oxide in portal hypertensive systemic and portal vascular pathology. *Acta Gastro-Enterol Belg* 1997;60(3):222–32.
13. Thabut D, Shah V. Intrahepatic angiogenesis and sinusoidal remodeling in chronic liver disease: new targets for the treatment of portal hypertension? *J Hepatol* 2010;53(5):976–80.
14. Bomzon A, Blendis LM. The nitric oxide hypothesis and the hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Hepatology* 1994;20(5):1343–50.
15. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8(5):1151–7.
16. Gaudin C, Braillon A, Poo JL, Moreau R, Hadengue A, Lebrec D. Regional sympathetic activity, severity of liver disease and hemodynamics in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1991;13(2):161–8.
17. Ginès P. Vaptans: a promising therapy in the management of advanced cirrhosis. *J Hepatol* 2007;46(6):1150–2.
18. Moreau R, Lebrec D. Endogenous factors involved in the control of arterial tone in cirrhosis. *J Hepatol* 1995;22(3):370–6.
19. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003;362(9398):1819–27.
20. Fernandez M. Molecular pathophysiology of portal hypertension. *Hepatology* 2014;
21. Steib CJ, Hartmann AC, Hesler C v, et al. Intraperitoneal LPS amplifies portal hypertension in rat liver fibrosis. *Lab Invest J Tech Methods Pathol* 2010;90(7):1024–32.
22. Vlachogiannakos J, Saveriadias AS, Viazis N, et al. Intestinal decontamination improves liver haemodynamics in patients with alcohol-related decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(9):992–9.
23. Mookerjee RP, Sen S, Davies NA, Hodges SJ, Williams R, Jalan R. Tumour necrosis factor alpha is an important mediator of portal and systemic haemodynamic derangements in alcoholic hepatitis. *Gut* 2003;52(8):1182–7.

24. Mehta G, Gustot T, Mookerjee RP, et al. Inflammation and portal hypertension - the undiscovered country. *J Hepatol* 2014;61(1):155–63.
25. Ginès P, Fernández-Esparrach G, Arroyo V, Rodés J. Pathogenesis of ascites in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997;17(3):175–89.
26. Korthuis RJ, Kinden DA, Brimer GE, Slattery KA, Stogsdill P, Granger DN. Intestinal capillary filtration in acute and chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1988;254(3 Pt 1):G339–45.
27. Shear L, Ching S, Gabuzda GJ. Compartmentalization of ascites and edema in patients with hepatic cirrhosis. *N Engl J Med* 1970;282(25):1391–6.
28. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012;55(4):1172–81.
29. Moore KP, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38(1):258–66.
30. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996;23(1):164–76.
31. Moore KP, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38(1):258–66.
32. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004;40(4):802–10.
33. Bellot P, Welker M-W, Soriano G, et al. Automated low flow pump system for the treatment of refractory ascites: a multi-center safety and efficacy study. *J Hepatol* 2013;58(5):922–7.
34. Rössle M. TIPS: 25 years later. *J Hepatol* 2013;59(5):1081–93.
35. Colapinto RF, Stronell RD, Gildiner M, et al. Formation of intrahepatic portosystemic shunts using a balloon dilatation catheter: preliminary clinical experience. *AJR Am J Roentgenol* 1983;140(4):709–14.

36. Gordon JD, Colapinto RF, Abecassis M, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a nonoperative approach to life-threatening variceal bleeding. *Can J Surg J Can Chir* 1987;30(1):45–9.
37. Richter GM, Palmaz JC, Nöldge G, et al. [The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt. A new nonsurgical percutaneous method]. *Radiol* 1989;29(8):406–11.
38. Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology* 2004;126(2):469–75.
39. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010;362(25):2370–9.
40. Otal P, Chabbert V, Lagarde S, Zohra-Mokrane F, Bureau C, Vinel JP, et al. Anastomose portosystémique intrahépatique par voie transjugulaire (TIPS).
41. Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, et al. The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites. *Gastroenterology* 2003;124(3):634–41.
42. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatol Baltim Md* 2014;60(2):715–35.
43. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977;72(4 Pt 1):573–83.
44. Russo MW, Sood A, Jacobson IM, Brown RS. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: an analysis of the literature on efficacy, morbidity, and mortality. *Am J Gastroenterol* 2003;98(11):2521–7.
45. Bai M, Qi X, Yang Z, et al. Predictors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(6):943–51.
46. Luca A, Amico G D', La Galla R, Midiri M, Morabito A, Pagliaro L. TIPS for prevention of recurrent bleeding in patients with cirrhosis: meta-analysis of randomized clinical trials. *Radiology* 1999;212(2):411–21.
47. Zheng M, Chen Y, Bai J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy in the secondary prophylaxis of variceal rebleeding in cirrhotic patients: meta-analysis

- update. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(5):507–16.
48. Burroughs AK, Vangeli M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy: randomized trials for secondary prophylaxis of variceal bleeding: an updated meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2002;37(3):249–52.
 49. Salerno F, Cammà C, Enea M, Rössle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2007;133(3):825–34.
 50. Barrio J, Ripoll C, Bañares R, et al. Comparison of transjugular intrahepatic portosystemic shunt dysfunction in PTFE-covered stent-grafts versus bare stents. *Eur J Radiol* 2005;55(1):120–4.
 51. Angeloni S, Merli M, Salvatori FM, et al. Polytetrafluoroethylene-covered stent grafts for TIPS procedure: 1-year patency and clinical results. *Am J Gastroenterol* 2004;99(2):280–5.
 52. Bureau C, Pagan JCG, Layrargues GP, et al. Patency of stents covered with polytetrafluoroethylene in patients treated by transjugular intrahepatic portosystemic shunts: long-term results of a randomized multicentre study. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2007;27(6):742–7.
 53. Butterworth RF. The neurobiology of hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996;16(3):235–44.
 54. Berlioux P, Robic MA, Poirson H, et al. Pre-transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS) prediction of post-TIPS overt hepatic encephalopathy: the critical flicker frequency is more accurate than psychometric tests. *Hepatol Baltim Md* 2014;59(2):622–9.
 55. Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, et al. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol* 2008;103(11):2738–46.
 56. Fanelli F, Salvatori FM, Rabuffi P, et al. Management of refractory hepatic encephalopathy after insertion of TIPS: long-term results of shunt reduction with hourglass-shaped balloon-expandable stent-graft. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193(6):1696–702.
 57. Sze DY, Hwang GL, Kao JS, et al. Bidirectionally adjustable TIPS reduction by parallel stent and stent-graft deployment. *J Vasc Interv Radiol JVIR* 2008;19(11):1653–8.
 58. Riggio O, Masini A, Efrati C, et al. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study. *J Hepatol*

2005;42(5):674–9.

59. Gaba RC, Parvinian A, Minocha J, et al. Should transjugular intrahepatic portosystemic shunt stent grafts be underdilated? *J Vasc Interv Radiol JVIR* 2015;26(3):382–7.
60. Riggio O, Ridola L, Angeloni S, et al. Clinical efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt created with covered stents with different diameters: results of a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2010;53(2):267–72.
61. Chen L, Xiao T, Chen W, et al. Outcomes of transjugular intrahepatic portosystemic shunt through the left branch vs. the right branch of the portal vein in advanced cirrhosis: a randomized trial. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2009;29(7):1101–9.
62. Kircheis G, Bode JG, Hilger N, Kramer T, Schnitzler A, Häussinger D. Diagnostic and prognostic values of critical flicker frequency determination as new diagnostic tool for objective HE evaluation in patients undergoing TIPS implantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21(12):1383–94.
63. Boyer TD, Haskal ZJ, American Association for the Study of Liver Diseases. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatol Baltim Md* 2005;41(2):386–400.
64. Sterling KM, Darcy MD. Stenosis of transjugular intrahepatic portosystemic shunts: presentation and management. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168(1):239–44.
65. Saxon RS, Ross PL, Mendel-Hartvig J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt patency and the importance of stenosis location in the development of recurrent symptoms. *Radiology* 1998;207(3):683–93.
66. Haskal ZJ, Pentecost MJ, Soulen MC, Shlansky-Goldberg RD, Baum RA, Cope C. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt stenosis and revision: early and midterm results. *AJR Am J Roentgenol* 1994;163(2):439–44.
67. Weber CN, Nadolski GJ, White SB, et al. Long-Term Patency and Clinical Analysis of Expanded Polytetrafluoroethylene-Covered Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Stent Grafts. *J Vasc Interv Radiol JVIR* 2015;
68. Huonker M, Schumacher YO, Ochs A, Sorichter S, Keul J, Rössle M. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. *Gut* 1999;44(5):743–8.

69. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology* 1994;20(5):1359–63.
70. Azoulay D, Castaing D, Dennison A, Martino W, Eyraud D, Bismuth H. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt worsens the hyperdynamic circulatory state of the cirrhotic patient: preliminary report of a prospective study. *Hepatology* 1994;19(1):129–32.
71. Wong F, Sniderman K, Liu P, Allidina Y, Sherman M, Blendis L. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: effects on hemodynamics and sodium homeostasis in cirrhosis and refractory ascites. *Ann Intern Med* 1995;122(11):816–22.
72. Colombato LA, Spahr L, Martinet JP, et al. Haemodynamic adaptation two months after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in cirrhotic patients. *Gut* 1996;39(4):600–4.
73. Lotterer E, Wengert A, Fleig WE. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: short-term and long-term effects on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999;29(3):632–9.
74. Merli M, Valeriano V, Funaro S, et al. Modifications of cardiac function in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Am J Gastroenterol* 2002;97(1):142–8.
75. Rössle M, Gerbes AL. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. *Gut* 2010;59(7):988–1000.
76. Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut* 2008;57(2):268–78.
77. Pozzi M, Carugo S, Boari G, et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1997;26(5):1131–7.
78. Genovesi S, Prata Pizzala DM, Pozzi M, et al. QT interval prolongation and decreased heart rate variability in cirrhotic patients: relevance of hepatic venous pressure gradient and serum calcium. *Clin Sci Lond Engl* 1979 2009;116(12):851–9.
79. Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut* 2001;49(2):268–75.
80. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatology* 2010;53(1):179–90.

81. Nishimura RA, Housmans PR, Hatle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part I. Physiologic and pathophysiologic features. *Mayo Clin Proc* 1989;64(1):71–81.
82. Rabie RN, Cazzaniga M, Salerno F, Wong F. The use of E/A ratio as a predictor of outcome in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Am J Gastroenterol* 2009;104(10):2458–66.
83. Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, et al. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2007;56(6):869–75.
84. Lopera JE, Katabathina V, Bosworth B, et al. Segmental Liver Ischemia/Infarction after Elective Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation: Clinical Outcomes in 10 Patients. *J Vasc Interv Radiol JVIR* 2015;
85. Bureau C, Otal P, Chabbert V, Péron J-M, Rousseau H, Vinel J-P. Segmental liver ischemia after TIPS procedure using a new PTFE-covered stent. *Hepatol Baltim Md* 2002;36(6):1554.
86. Gülberg V, Haag K, Rössle M, Gerbes AL. Hepatic arterial buffer response in patients with advanced cirrhosis. *Hepatol Baltim Md* 2002;35(3):630–4.
87. Radeleff B, Sommer C-M, Heye T, et al. Acute increase in hepatic arterial flow during TIPS identified by intravascular flow measurements. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009;32(1):32–7.
88. Chalasani N, Clark WS, Martin LG, et al. Determinants of mortality in patients with advanced cirrhosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Gastroenterology* 2000;118(1):138–44.
89. Rajan DK, Haskal ZJ, Clark TWI. Serum bilirubin and early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: results of a multivariate analysis. *J Vasc Interv Radiol JVIR* 2002;13(2 Pt 1):155–61.
90. Sanyal AJ, Freedman AM, Purdum PP, Shiffman ML, Luketic VA. The hematologic consequences of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatol Baltim Md* 1996;23(1):32–9.
91. Case RB, Ness AT, Sarnoff SJ, Stohlman F. Hemolytic syndrome following the insertion of a lucite ball valve prosthesis into the cardiovascular system. *Circulation* 1956;13(4):586–91.

92. Douglass CC, McCall MS, Frenel EP. The acanthocyte in cirrhosis with hemolytic anemia. *Ann Intern Med* 1968;68(2):390–7.
93. Owen JS, Brown DJ, Harry DS, et al. Erythrocyte echinocytosis in liver disease. Role of abnormal plasma high density lipoproteins. *J Clin Invest* 1985;76(6):2275–85.
94. Sullivan LW, Herbert V. SUPPRESSION HEMATOPOIESIS BY ETHANOL. *J Clin Invest* 1964;43:2048–62.
95. Sheehy TW, Berman A. The anemia of cirrhosis. *J Lab Clin Med* 1960;56:72–82.
96. Cooper RA. Lipids of human red cell membrane: normal composition and variability in disease. *Semin Hematol* 1970;7(3):296–322.
97. Cooper RA, Kimball DB, Durocher JR. Role of the spleen in membrane conditioning and hemolysis of spur cells in liver disease. *N Engl J Med* 1974;290(23):1279–84.
98. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;
99. Garcia-Pagán JC, Di Pascoli M, Caca K, et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol* 2013;58(1):45–50.
100. Zheng M, Chen Y, Bai J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy in the secondary prophylaxis of variceal rebleeding in cirrhotic patients: meta-analysis update. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(5):507–16.
101. Vangeli M, Patch D, Burroughs AK. Salvage tips for uncontrolled variceal bleeding. *J Hepatol* 2002;37(5):703–4.
102. Ditah IC, Bawardy BF Al, Saberi B, Ditah C, Kamath PS. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt for medically refractory hepatic hydrothorax: A systematic review and cumulative meta-analysis. *World J Hepatol* 2015;7(13):1797–806.
103. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2015;
104. Garcia-Pagán JC, Heydtmann M, Raffa S, et al. TIPS for Budd-Chiari syndrome: long-term results and prognostics factors in 124 patients. *Gastroenterology* 2008;135(3):808–15.

105. 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;51(1):306.
106. Bureau C, Métivier S, Amico M D', et al. Serum bilirubin and platelet count: a simple predictive model for survival in patients with refractory ascites treated by TIPS. *J Hepatology* 2011;54(5):901–7.
107. Quiroga J, Sangro B, Núñez M, et al. Transjugular intrahepatic portal-systemic shunt in the treatment of refractory ascites: effect on clinical, renal, humoral, and hemodynamic parameters. *Hepatology* 1995;21(4):986–94.
108. Wong W, Liu P, Blendis L, Wong F. Long-term renal sodium handling in patients with cirrhosis treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunts for refractory ascites. *Am J Med* 1999;106(3):315–22.
109. Nazarian GK, Ferral H, Bjarnason H, et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on quality of life. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167(4):963–9.
110. Zhuang ZW, Teng GJ, Jeffery RF, Gemery JM, Janne d'Othee B, Bettmann MA. Long-term results and quality of life in patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179(6):1597–603.
111. Gülberg V, Liss I, Bilzer M, Waggershauer T, Reiser M, Gerbes AL. Improved quality of life in patients with refractory or recidivant ascites after insertion of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Digestion* 2002;66(2):127–30.
112. Campbell MS, Brensinger CM, Sanyal AJ, et al. Quality of life in refractory ascites: transjugular intrahepatic portal-systemic shunting versus medical therapy. *Hepatology* 2005;42(3):635–40.
113. Peng S, Plank LD, McCall JL, Gillanders LK, McIlroy K, Gane EJ. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. *Am J Clin Nutr* 2007;85(5):1257–66.
114. Dasarathy J, Alkhoury N, Dasarathy S. Changes in body composition after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: a critical review of literature. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2011;31(9):1250–8.
115. Allard JP, Chau J, Sandokji K, Blendis LM, Wong F. Effects of ascites resolution after successful TIPS on nutrition in cirrhotic patients with refractory ascites. *Am J Gastroenterol* 2001;96(8):2442–7.

116. Holland-Fischer P, Nielsen MF, Vilstrup H, et al. Insulin sensitivity and body composition in cirrhosis: changes after TIPS. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;299(2):G486–93.
117. Holland-Fischer P, Vilstrup H, Frystyk J, Nielsen DT, Flyvbjerg A, Grønbaek H. The IGF system after insertion of a transjugular intrahepatic porto-systemic shunt in patients with liver cirrhosis. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc* 2009;160(6):957–63.
118. Camci C, Gurakar A, Kanoski M, et al. Nutritional effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt--an often neglected benefit? "A preliminary report." *J Okla State Med Assoc* 2009;102(1):10–1.
119. Montomoli J, Holland-Fischer P, Bianchi G, et al. Body composition changes after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol WJG* 2010;16(3):348–53.
120. Nolte W, Wirtz M, Rossbach C, et al. TIPS implantation raises leptin levels in patients with liver cirrhosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc* 2003;111(7):435–42.
121. Trotter JF, Suhocki PV, Rockey DC. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in patients with refractory ascites: effect on body weight and Child-Pugh score. *Am J Gastroenterol* 1998;93(10):1891–4.
122. Plauth M, Schütz T, Buckendahl DP, et al. Weight gain after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with improvement in body composition in malnourished patients with cirrhosis and hypermetabolism. *J Hepatol* 2004;40(2):228–33.
123. Georgopoulos P, Mowat C, McMillan DC, Kingstone K, Ghosh S, Stanley AJ. Is portal hypertension associated with protein-losing enteropathy? *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20(1):103–7.
124. Stanley AJ, Gilmour HM, Ghosh S, Ferguson A, McGilchrist AJ. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a treatment for protein-losing enteropathy caused by portal hypertension. *Gastroenterology* 1996;111(6):1679–82.
125. Kalaitzakis E, Sadik R, Holst JJ, Ohman L, Björnsson E. Gut transit is associated with gastrointestinal symptoms and gut hormone profile in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2009;7(3):346–52.
126. Ramkumar D, Schulze KS. Gastroduodenal motility. *Curr Opin Gastroenterol* 2003;19(6):540–5.

127. Aqel BA, Scolapio JS, Dickson RC, Burton DD, Bouras EP. Contribution of ascites to impaired gastric function and nutritional intake in patients with cirrhosis and ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2005;3(11):1095–100.
128. Rössle M, Ochs A, Gülberg V, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000;342(23):1701–7.
129. Salerno F, Merli M, Riggio O, et al. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004;40(3):629–35.
130. Ginès P, Uriz J, Calahorra B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123(6):1839–47.
131. Anderson CL, Saad WEA, Kalagher SD, et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement on renal function: a 7-year, single-center experience. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21(9):1370–6.
132. Wong F, Sniderman K, Liu P, Blendis L. The mechanism of the initial natriuresis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gastroenterology* 1997;112(3):899–907.
133. Jalan R, Forrest EH, Redhead DN, Dillon JF, Hayes PC. Reduction in renal blood flow following acute increase in the portal pressure: evidence for the existence of a hepatorenal reflex in man? *Gut* 1997;40(5):664–70.
134. Jalan R, Harrison DJ, Redhead DN, Hayes PC. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPSS) occlusion and the role of biliary venous fistulae. *J Hepatol* 1996;24(2):169–76.
135. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105(1):229–36.
136. Angeli P, Ginès P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015;62(4):968–74.
137. Chen Y-C, Tsai M-H, Hsu C-W, et al. Role of serum creatinine and prognostic scoring systems in assessing hospital mortality in critically ill cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding. *J Nephrol* 2003;16(4):558–65.
138. Brensing KA, Textor J, Perz J, et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II

study. *Gut* 2000;47(2):288–95.

139. Guevara M, Ginès P, Bandi JC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998;28(2):416–22.
140. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004;40(1):55–64.
141. Testino G, Ferro C, Sumberaz A, et al. Type-2 hepatorenal syndrome and refractory ascites: role of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in eighteen patients with advanced cirrhosis awaiting orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2003;50(54):1753–5.
142. Bai M, Qi X-S, Yang Z-P, Yang M, Fan D-M, Han G-H. TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20(10):2704–14.
143. Danziger J, Thummalakunta L, Nelson R, Faintuch S. The risk of acute kidney injury with transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *J Nephrol* 2015;
144. Lebrec D, Giuily N, Hadengue A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. French Group of Clinicians and a Group of Biologists. *J Hepatol* 1996;25(2):135–44.
145. Narahara Y, Kanazawa H, Fukuda T, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis plus albumin in patients with refractory ascites who have good hepatic and renal function: a prospective randomized trial. *J Gastroenterol* 2011;46(1):78–85.
146. Amico G D', Luca A, Morabito A, Miraglia R, Amico M D'. Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;129(4):1282–93.
147. Deltenre P, Mathurin P, Dharancy S, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in refractory ascites: a meta-analysis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2005;25(2):349–56.
148. Albillos A, Bañares R, González M, Catalina M-V, Molinero L-M. A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. *J Hepatol* 2005;43(6):990–6.

149. Saab S, Nieto JM, Lewis SK, Runyon BA. TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004889.
150. 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.
151. Ochs A, Rössle M, Haag K, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med* 1995;332(18):1192–7.
152. Rössle M, Ochs A, Gülberg V, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000;342(23):1701–7.
153. Perarnau JM, Le Gouge A, Nicolas C, et al. Covered vs. uncovered stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2014;60(5):962–8.
154. Angermayr B, Cejna M, Koenig F, et al. Survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt: ePTFE-covered stentgrafts versus bare stents. *Hepatol Baltim Md* 2003;38(4):1043–50.
155. Arroyo V, Bosch J, Gaya-Beltrán J, et al. Plasma renin activity and urinary sodium excretion as prognostic indicators in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Ann Intern Med* 1981;94(2):198–201.

TIPS with covered stent improves liver transplant free survival in patients with cirrhosis and recurrent ascites : results of a multicentre randomized trial

Introduction : Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) proved to be effective in the treatment of refractory ascites. However its effect on survival remains controversial. The high rate of shunt dysfunction with the use of uncovered stents could attenuate the beneficial effects of TIPS. It has been shown that the use of PTFE covered stents decreases the rate of shunt dysfunction and improves clinical outcome. The main objective was to compare the liver transplantation free survival of cirrhotic patients and recurrent ascites between those treated by covered TIPS and those treated by large volume paracenteses + albumin infusion (P+A).

Methods : Between 08/2005 and 11/2012, all cirrhotic patients with at least two large volume paracenteses were considered for inclusion. The main end point was 1-year liver transplantation free survival. Secondary end points were the rates of: ascites recurrence and treatment failure; overt hepatic encephalopathy (OHE) and portal hypertension related complications; and the number of days in hospitalization over a 1-year period after inclusion.

Results : 62 patients were included (29 in TIPS group and 33 in P+A group). The baseline characteristics of the patients were similar in both groups. The median follow up of the whole cohort was 365 days. One patient in each group was lost to follow up. Actuarial rates of transplantation free survival was better in TIPS group compared to that observed in the P+A group: 92 % [IC 95 % 82%-100 %] and 52 % [IC 95 % 34%-60 %], respectively ($p < 0.05$). During the 1-year of follow up, the total number of paracenteses was 32 (1.0 +/- 1.6 per patient) in TIPS group and 320 in P+A (10.1 +/- 7.0 per patient). Total albumin infusion was 2061 g in TIPS group compared to and 17727 g in P+A group. In P+A group, 15 patients were treated by TIPS during follow up. The 1-year probability of remaining free of encephalopathy was 65 % in both groups. The rates of portal hypertension related bleeding and hernia related complications were significantly higher in P+A group. The number of days in hospitalization was doubled in P+A group compared to TIPS group (17 +/- 28 vs 35 +/- 40 $p = 0.04$).

Conclusion : The use of covered TIPS in selected patients with recurrent ascites improved transplant free survival as compared to patients treated by repeated large volume paracenteses.

AUTEUR : Pauline CABARROU

2016 TOU3 1501

TITRE : Le TIPS réalisé avec prothèse couverte améliore la survie sans transplantation des patients atteints d'une cirrhose compliquée d'une ascite récidivante : résultats d'une étude randomisée multicentrique

DIRECTEUR DE THESE : Christophe BUREAU

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : TOULOUSE, le 22 janvier 2016

RESUME EN FRANÇAIS :

Introduction : L'effet du TIPS réalisé avec des prothèses non couvertes sur la survie des patients atteints d'une cirrhose compliquée d'une ascite récidivante reste controversé. L'utilisation de prothèses couvertes caractérisées par un taux faible de dysfonction du shunt pourrait améliorer les résultats du TIPS. L'objectif principal de cette étude était de comparer la survie sans transplantation des patients atteints d'une cirrhose compliquée d'une ascite récidivante traités par TIPS réalisé avec une prothèse couverte ou par paracentèse + perfusion d'albumine (P+A).

Méthodes : Entre Août 2005 et Novembre 2012, tous les patients avec au moins 2 paracentèses évacuatrices admis dans les cinq centres participants ont été considérés pour inclusion. Ils étaient randomisés dans le groupe poursuite des P+A ou TIPS et suivis pendant un an. Le critère de jugement principal était la survie sans transplantation à 1 an.

Résultats : 62 patients ont été inclus. La survie sans transplantation à 1 an était significativement meilleure dans le groupe TIPS (93 % vs 52 % dans le groupe P+A).

Les taux d'encéphalopathie hépatique étaient comparables dans les deux groupes (35 % à un an). Les taux de complications liées à l'HTP et herniaires, le nombre de paracentèses, la durée d'hospitalisation et le taux d'échec étaient plus élevés dans le groupe P+A par rapport au groupe TIPS.

Conclusion: Le TIPS réalisé avec une prothèse couverte améliore la survie sans transplantation à un an chez des patients atteints d'une cirrhose compliquée d'une ascite récidivante.

MOTS-CLÉS : TIPS, cirrhose, ascite réfractaire, paracentèse + albumine

TITRE EN ANGLAIS : TIPS with covered stent improves liver transplant free survival in patients with cirrhosis and recurrent ascites : results of a multicentre randomized trial

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse